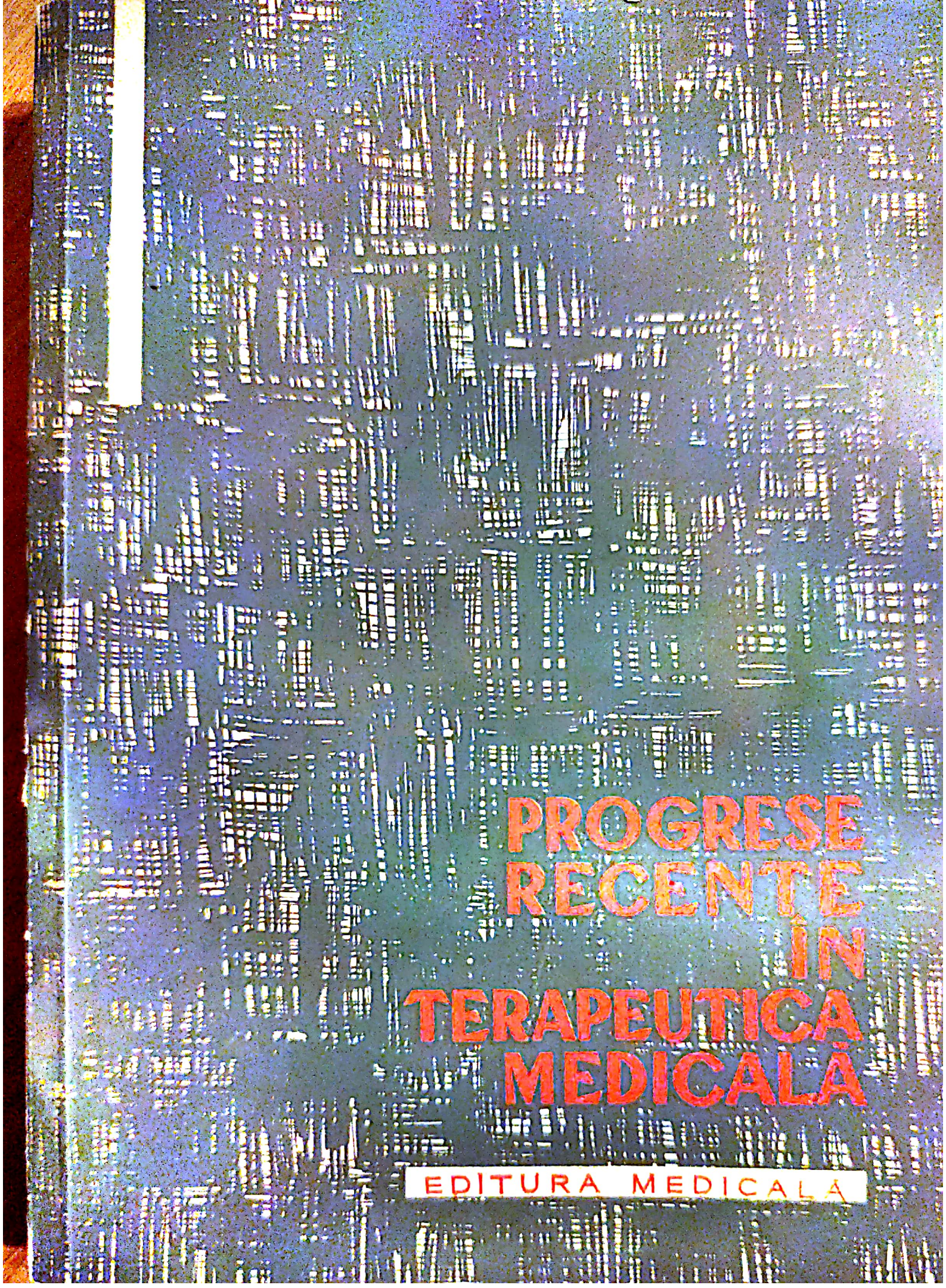


Scanned with OKEN Scanner

PROGRESE RECENTE ÎN TERAPEUTICA MEDICALĂ

Sub redacția:
dr. ȘT. BERCEANU și conf. CARLI MARCU

Autori:
Dr. ȘT. BERCEANU, dr. M. CONSTANTINEANU, dr. VIORICA DOBREANU-ENESCU, dr. D. DOBRESCU, dr. R. GEIB, dr. MARIANA GOCIU, dr. AL. JELEA, acad. N. GH. LUPU, dr. E. MANOLESCU, dr. M. MANUCHIAN, conf. CARLI MARCU, dr. V. MAXIMILIAN, dr. A. PAPPO, dr. I. GR. POPESCU, dr. CARMEN RACOVEANU, dr. MARIANA STAN, dr. I. WINTER, dr. I. ZAMFIRESCU

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1965

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

PROBLEME DE ORIENTARE GENERALĂ

Orientări şi perspective în terapia medicală actuală — acad. N. Gh. Lupu şi dr. Şt. Berceanu 13
Structură chimică şi activitate farmacodinamică — conf. Carli Marcu 34

ACTUALITĂŢI DE FARMACOTERAPIE

Medicaţia actuală vasodilatatoare şi hipocolesterolemiantă — conf. Carli Marcu şi dr. E. Manolescu 61
Stadiul actual al antibioterapiei şi chimioterapiei antibacteriene — dr. I. Zamfirescu 88
Medicaţia anticoagulantă actuală în medicina internă — dr. R. Geib . 116
Terapia hormonală actuală în medicina internă — dr. Mariana Stan şi dr. Şt. Berceanu 136
Enzime noi în terapeutică — dr. D. Dobrescu şi dr. M. Manuchian . . 176
Medicamente cu acţiune prelungită — dr. D. Winter 195

ACTUALITĂŢI DE TERAPEUTICĂ MEDICALĂ

Bazele actuale şi principiile de tratament în insuficienţa respiratorie cronică — dr. Carmen Racoveanu şi dr. Al. Jelea 211
Tratamentul actual al cardiopatiei coronariene — dr. Viorica Dobreanu-Enescu 239
Tratamentul actual al insuficienţei circulatoare acute — dr. M. Constantineanu 260
Aspecte actuale ale terapiei de protecţie gastrică — dr. A. Pappo . . . 277
Concepţii şi metode actuale în terapia sindroamelor de insuficienţă medulopoietică — dr. Şt. Berceanu 289
Tratamentul actual al tulburărilor de metabolism al fierului — dr. Mariana Gociu şi dr. Şt. Berceanu 311
Tratamentul actual al tulburărilor hidroelectrolitice şi al dezechilibrului acidobazic — dr. V. Maximilian 334
Metode actuale de tratament în bolile alergice — dr. I. Gr. Popescu . . . 369

Scanned with OKEN Scanner

Стр.

Лечение острой недостаточности кровообращения — Д-р М. Константиняну 260

Современные аспекты защитного лечения желудка. — Д-р А. Паппо 277

Современные концепции и методы лечения синдромов медуло-поэтической недостаточности — Д-р Ш. Берчану 289

Современные методы лечения расстройств обмена железа — Д-р Марианна Гочу и д-р Ш. Берчану 311

Современное лечение расстройств гидроэлектролитического и кислотноосновного равновесия — Д-р В. Максимилиан 334

Современные методы лечения при аллергических заболеваниях — Д-р И.Г. Попеску 369

Scanned with OKEN Scanner

CONTENT

Page

PROBLEMS OF GENERAL ORIENTATION

Orientations and outlooks in the actual medical therapy — Acad. N. Gh. Lupu and Dr. Şt. Berceanu 13
Chemical structure and pharmacodynamic activity — Conf. Carli Marcu 34

ACTUALITIES ON THE FIELD OF PHARMACOTHERAPY

Vasodillatating and hypocolesterolemying drugs — Conf. Carli Marcu and dr. E. Manolescu 61
Actual stage of anti-bacterian antibiotherapy and chemical therapy — Dr. I. Zamfirescu 88
Actual anti-coagulant medication in internal medicine — Dr. R. Geib . 116
Actual hormonal therapy in internal medicine — Dr. Mariana Stan and Dr. Şt. Berceanu 136
New enzymes in therapeutics — Dr. D. Dobrescu and Dr. M. Manuchian 176
Drugs with prolonged action — Dr. D. Winter 195

ACTUALITIES ON THE FIELD OF MEDICAL THERAPEUTICS

Actual bases and treatment principles in chronic breathing insufficiency — Dr. Carmen Racoveanu and Dr. Al. Jelea 211
Actual treatment of coronarian cardiopathy — Dr. Viorica Dobreanu-Enescu 239
Actual treatment of acute circulatory insufficiency — Dr. M. Constantineanu 260
Actual aspects of gastric protection therapy — Dr. A. Pappo 277
Actual conceptions and methods in the therapy of medulopoetic insufficiency syndroms — Dr. Şt. Berceanu 289
Actual treatment of iron metabolism disturbances — Dr. Mariana Gociu and Dr. Şt. Berceanu 311
Actual treatment of hydroelectrolitic disturbances and acidobasic desequilibrium — Dr. V. Maximilian 334
Actual treatment methods in allergic diseases — Dr. I. Gr. Popescu . . 369

PROBLEME DE ORIENTARE GENERALĂ

Scanned with OKEN Scanner

ORIENTĂRI ŞI PERSPECTIVE ÎN TERAPIA MEDICALĂ ACTUALĂ

Acad. N. Gh. Lupu şi dr. Şt. Berceanu

INTRODUCERE

O apreciere asupra imenselor progrese realizate în terapeutica bolilor interne în ultimii ani trebuie să se bazeze pe efectele bune obţinute prin metodele de vindecare sau de prevenire a bolilor cu largă răspîndire. Justificarea efortului unanim făcut pe scară întinsă, începînd cu cercetătorii din institutele medicale clinice şi din laboratoarele institutelor de producere a medicamentelor şi terminînd cu medicul de circumscripţie rurală, se leagă de ajutorul din ce în ce mai eficient şi mai ştiinţific adus bolnavilor. La noi în ţară, ca şi peste tot în lume, se organizează simpozioane, conferinţe şi congrese pentru căutarea de noi metode de cercetare în terapeutică şi de aplicare practică.

Într-un simpozion asupra „Dezvoltării noilor medicaţii" ale cărui lucrări au fost publicate în revista engleză „The Practitioner" (ianuarie 1963), în cuvîntul introductiv se insista asupra necesităţii efortului comun, permanent, al practicienilor şi al cercetătorilor din laboratoare, ca singura cale pentru a aduce un real folos omenirii suferinde. Poate că niciodată mai mult ca astăzi această legătură între practică şi cercetare nu a fost mai necesară. Cercetarea izolată în laborator, cu experimentul farmacologic pe animal, iar în ţările capitaliste concurenţa în a pune pe piaţă produse terapeutice cît mai noi şi cît mai multe, al căror efect asupra omului nu este suficient de bine şi de îndelung controlat, derutează pe practicieni şi creează condiţii de extindere a „bolii progresului medical". Progresele realizate

Scanned with OKEN Scanner

în terapia actuală trebuie apreciate nu atît după numărul, zi de zi în creştere, al medicamentelor fabricate, ci după efectul lor asupra evoluţiei patologiei umane sub diversele ei aspecte, specifice epocii contemporane.

Aprecierea corectă şi obiectivă a efortului medical făcut în scop terapeutic necesită răspunsul la cîteva întrebări: 1) în ce măsură mijloacele terapeutice actuale au scăzut numărul bolilor, în general, şi numărul bolnavilor; 2) în ce măsură acestea au atenuat gravitatea bolilor, aşa încît efectul lor cumulat să ducă la o scădere generală a morbidităţii şi a mortalităţii.

Reversul problemei care se impune în epoca actuală cere formularea altor întrebări: 1) în ce măsură medicamentele noi au declanşat apariţia de noi forme de patologie, mărind sau făcînd să stagneze numărul global al entităţilor nosologice umane; 2) în ce măsură folosirea largă şi neadecvată a acestor medicamente noi a provocat agravarea bolilor existente.

O introducere în terapie trebuie să trateze, deci, despre eficacitatea mijloacelor terapeutice actuale şi, concomitent, să analizeze aspectul negativ al acestora, precum şi cauzele sale. Concluziile asupra acestei duble analize vor trebui să proiecteze, în viitor, măsura în care lumea medicală se poate aştepta la rezultanta pozitivă şi optimistă a efortului său. Acum aproape 60 de ani, Metchnikoff, cu înclinaţia sa filozofică în cercetarea biologică medicală, a înţeles acest aspect contradictoriu care duce la progres în istoria dezvoltării biologice şi sociale a omului; sinteza gîndirii sale de permanent cercetător al naturii umane este prezentată în cele două studii cu titluri sugestive: „Essai sur l'imperfection de l'homme" şi „Essai optimiste".

A. *ASPECTE POZITIVE ÎN TERAPIA MEDICALĂ ACTUALĂ*

În abordarea cunoaşterii proceselor patologice importante din medicina internă, metodologia actuală constă în aprofundarea metodelor experimentale şi de explorări pe om, pentru precizarea factorilor etiologici şi pentru lămurirea mecanismelor patogenice care determină aceste procese. Privite unitar, marile probleme ale patologiei actuale sînt aceleaşi care explică instalarea proceselor patologice, apoi întreţinerea, perpetuarea şi agravarea lor. A aprofunda cunoaşterea aterosclerozei, a glomerulonefritei cronice, a astmului bronşic etc., înseamnă a găsi factorii etiologici care determină apariţia acestor boli şi a descoperi mecanismul prin care alterările morfologice struc-

Scanned with OKEN Scanner

turale şi infrastructurale, în loc să retrocedeze, continuă, se agravează, se extind şi, la un moment dat, devin ireversibile.

O terapie actuală ştiinţifică trebuie să găsească posibilităţi profilactice de prevenire a determinărilor iniţiale sau de întrerupere a „reacţiilor în lanţ" care fac ca un proces morbid să se autoîntreţină şi să progreseze.

Cercetările de biochimie, de histo- şi citochimie, analiza leziunilor de infrastructură încearcă să stabilească măsura în care caracterul evolutiv al leziunilor este determinat de unele predispoziţii genetice, ca tulburările metabolice congenitale, şi măsura în care acestea sînt declanşate de factori agresivi toxici, infecţioşi sau de altă natură, care pun în valoare tulburări ereditare latente sau determină ei înşişi tulburări de metabolism ireversibile. Dacă pentru unele afecţiuni din grupul bolilor de metabolism se cunoaşte cu suficientă precizie mecanismul patogenic al perpetuării lor, pentru altele, cu toată analiza profundă a mecanismelor morfologice şi biochimice, aceste mecanisme sînt încă numai bănuite; de aceea mijloacele de corectare terapeutică sînt nesigure şi variabile de la an la an, în raport cu evoluţia cunoştinţelor de patogenie şi fiziopatologie. Astfel, diabetul zaharat pancreatic şi diabetul insipid hipofizar nu au o etiologie bine precizată, dar au un mecanism patogenic suficient de bine cunoscut, iar terapia substitutivă hormonală, specifică, este una din achiziţiile moderne care şi-a făcut proba de metodă terapeutică definitiv stabilită. În schimb, procesele de cronicizare din hepatita evolutivă postvirotică, cu evoluţie spre ciroză şi insuficienţă hepatică, prin liză celulară şi scleroză interstiţială, fiind încă necunoscute, metodele terapeutice curative variază de la an la an, iar mijloacele profilactice pentru prevenirea evoluţiei sclerogene şi atrofiante sînt încă imprecise şi controversate. În volumul simpozionului asupra „Leziunilor celulare prin autoimunitate", Popper (26), care se ocupă de aproape 20 de ani cu studiul evoluţiei sclerozante şi degenerative a ficatului, făcînd o analiză critică a cunoştinţelor actuale în această problemă, nu ajunge la nici o concluzie care să constituie un punct de plecare pentru o terapie pe baze etiopatogenice. Procesul de scleroză poate să fie consecinţa unor tulburări de metabolism endocelular sau consecinţa unor reacţii inflamatoare, care se permanentizează printr-un proces de autoîntreţinere imunologică. Leziunea caracteristică evoluţiei (de tip *piecemeal*) conţine elemente lezionale determinate atît de tulburări de metabolism celular, cît şi de reacţii inflamatoare cu caracter imunoalergic.

Scanned with OKEN Scanner

Deocamdată, terapia încercată pentru întreruperea cercului vicios prin acești presupuși factori metabolici sau autoimuni a dat rezultatele incerte pe care le cunoaștem.

În terapia actuală există însă suficiente rezultate pozitive bazate pe cunoașterea, din ce în ce mai profundă, a mecanismelor etiopatogenice și fiziopatologice, unele dintre ele meritînd o discuție critică.

Dacă din punct de vedere etiologic marile capitole ale diferitelor ramuri de patologie medicală nu s-au îmbogățit prea mult cu date patogenice noi, evoluția cunoștințelor noastre a făcut și face, an de an, adevărate salturi.

În afara bolilor infecțioase acute, bolile cronice de importanță majoră pentru sănătatea publică, cum sînt ateroscleroza, scleroza hepatică și renală, boala reumatismală și bolile de colagen, în general, bolile neoplazice și hemopatiile maligne rămîn mai departe puțin cunoscute din punct de vedere etiologic. Cercetările în continuă dezvoltare făcute, mai ales în țara noastră, de către acad. Șt. S. Nicolau și colab., par să dovedească rolul unor virusuri și în special al rickettsiilor în etiologia unor forme cu evoluție specială de ateroscleroză sistemică sau localizată. Încercările de terapie etiologică cu antibiotice, soldate cu rezultate pozitive în cazurile bine alese, pot constitui un nou punct de plecare pentru progresul real al mijloacelor terapeutice în ateroscleroză. Din nefericire, alte noi baze etiologice în terapia actuală, pentru realizarea unei profilaxii riguros științifice în patologia internă, nu sînt încă suficiente pentru o aplicare în practică. Ele constituie numai punctul de plecare pentru noi cercetări. Astfel, etiologia virotică a bolii neoplazice, deși dovedită în oncogeneza experimentală începînd cu cercetările lui Gross și Syverton, după 1950, pînă la rec. ntele cercetări făcute în multe laboratoare din lume, nu constituie încă o bază de terapeutică etiologică aplicabilă la om. Silver și colab., în cercetări asupra modificărilor de structură antigenică a celulelor neoplazice prin interferența metabolismului endocelular cu un virus, propun, de mai mulți ani, o profilaxie a bolii canceroase, asemănătoare profilaxiei bolilor infecțioase. Cercetările recente făcute la noi în țară de prof. C. T. Nicolau și colab. asupra etiologiei virotice a leucozei umane și cercetările recente ale acad. Șt. S. Nicolau asupra etiologiei virotice a bolii Hodgkin sînt achiziții importante care deschid noi perspective în terapia etiologică curativă și profilactică în unele boli neoplazice cu răspîndire mare. Precizarea formelor anatomoclinice ale anumitor parazitoze cu evoluție acută sau cronică, care afectează sistemul reticuloendotelial, a dus la

Scanned with OKEN Scanner

separarea de limforeticulopatii cu evoluţie malignă, determinate de agenţii etiologici cunoscuţi ca toxo- şi histoplasmoze. Astăzi se ştie că, cu toate dificultăţile de diagnostic clinic, o interpretare morfologică corectă şi o cercetare serologică completă pot preciza natura etiologică parazitară a unor reticulopatii cu aspect morfologic şi clinic de reticulolimfoame sau chiar de boală Hodgkin, forma sarcomatoasă. În granulomul Besnier-Boeck-Schauman, deşi natura etiologică tuberculoasă pare dominantă, mecanismul patogenic de autoîntreţinere imunologică predomină şi, de aceea, terapia etiologică antituberculoasă, chiar în cazurile evident dovedite ca atare, nu este suficientă, efectele cele mai bune obţinîndu-se printr-o terapie patogenică desensibilizantă şi antiinflamatoare nespecifică.

Trebuie avut în vedere că, în patologia internă, uneori, în mersul evoluţiei, rolul factorilor etiologici nu mai este predominant, datorită instalării unui mecanism patogenic de autoîntreţinere; în toate aceste cazuri trebuie să avem totuşi mereu în minte terapia etiologică. Nu ne este permis să considerăm drept boli primitive, cu etiologie necunoscută, o serie întreagă de procese sclerogene, evolutive, în care există sau a existat un factor iniţial infecţios sau toxic. Astfel, în nefrita interstiţială şi în scleroza renală, prin pielonefrită, cu formele sale hipertensive cu caracter malign sau cu formele sale de sindrom de tub distal, vor trebui căutaţi şi eliminaţi agenţii microbieni sau factorii toxici, alergici, medicamentoşi (derivaţii de piramidon etc.). În unele purpure de tip Schönlein-Henoch, cu formele lor de disglobulinemie malignă, se va căuta, prin toate mijloacele, eliminarea focarelor infecţioase printr-o terapie complexă (antibiotică, chirurgicală etc.), pentru a se evita instalarea fazei ireversibile. Prevenirea instalării fazei patogenice ireversibile, prin tulburări metabolice sau autoimune, este o achiziţie actuală, pe care ne-o impun cercetările proceselor de evoluţie a bolilor cronice. În schema alăturată am arătat cum un factor infecţios neeradicat la timp poate să ducă la o fază ireversibilă.

Există deci un moment al intervenţiei terapeutice etiologice şi profilactice în evoluţia bolilor cronice ireversibile care poate să fie stăpînit, înainte de instalarea procesului patogenic de autoîntreţinere ireversibilă. Concepţia noastră de terapie profilactică, ilustrată în organizarea şi profilul de cercetare al Institutului de medicină internă, se bazează pe această depistare precoce a momentului acţiunii factorilor etiologici, pe cunoaşterea temeinică a acestor acţiuni, pe eradicarea acestor factori şi pe prevenirea revenirii lor prin control periodic. Metodele ştiinţifice standardizate de control profilactic constituie,

Scanned with OKEN Scanner

după părera noastră, una din formele actuale de bază în terapia bolilor cronice, mult mai eficace şi mai ştiinţifice decît goana după cele mai noi medicamente, scumpe şi cu acţiune nesigură. În evoluţia malignă a poliartritei cronice evolutive şi, după

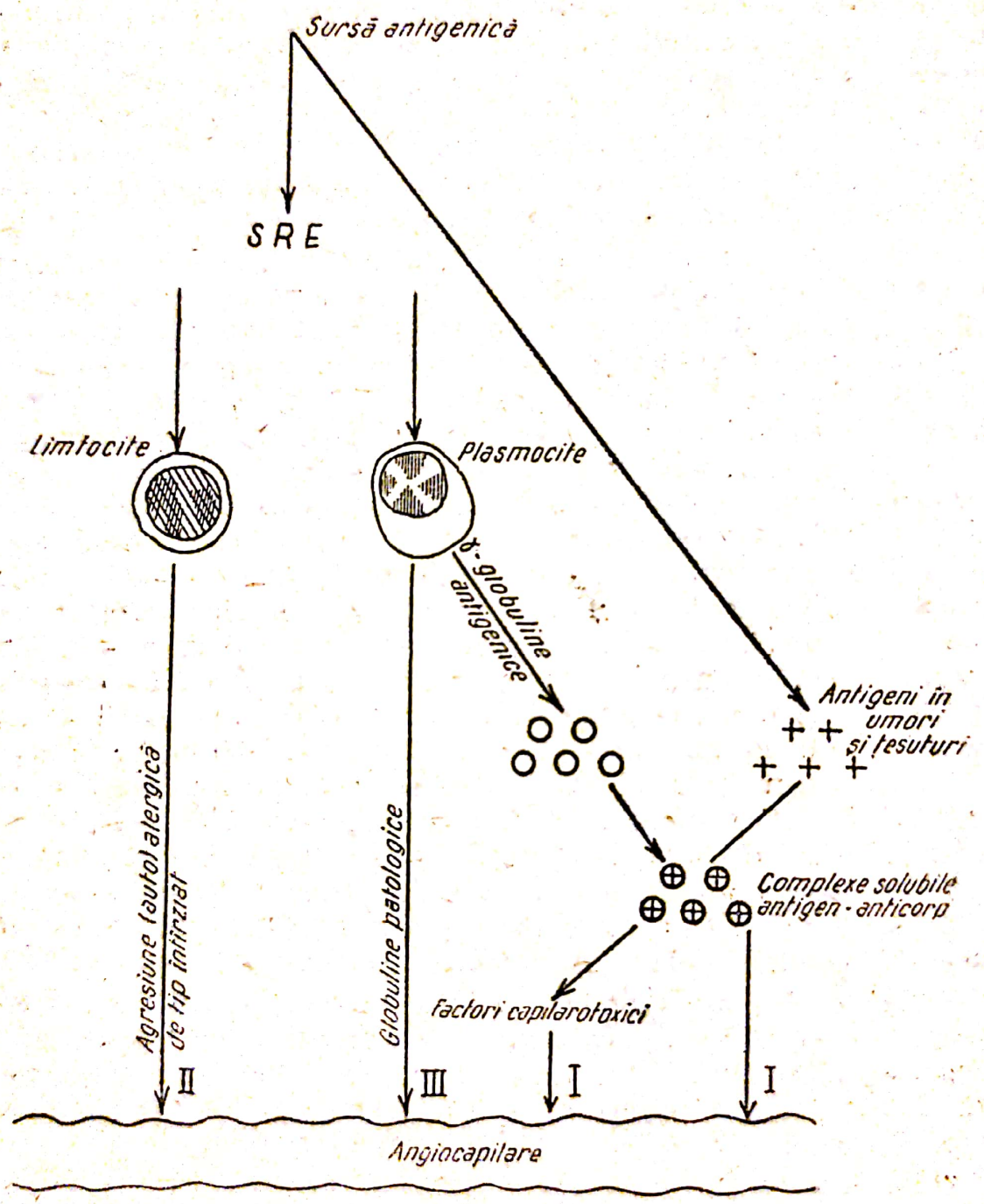


Fig. 1. — Schema evoluţiei unui sindrom alergic, capilarotoxic, prin reacţia S.R.E. faţă de antigen care generează γ-globuline anticorpice sau neanticorpice (I), cu posibilitatea de alergizare sau autoalergizare de tip întîrziat (II). Neînlăturarea la timp a sursei antigenice duce la instalarea mecanismelor II şi III, în general ireversibile.

Scanned with OKEN Scanner

părerea noastră, a unor boli de colagen, mai ales a periarteritei nodoase, există un moment de instalare a leziunilor, în general de lungă durată, în care pot fi depistaţi şi înlăturaţi anumiţi factori etiologici. Astfel, starea de hiperergie, prin infecţia streptococică şi, în mare parte, prin infecţia tuberculoasă cronică, cu reacţii imunologice de tip întîrziat, reprezintă un moment în care boala este încă determinată de reacţia reversibilă dintre factorii etiologici şi organism. Cercetările din Institutul nostru întreprinse în clinică şi pe modele experimentale de poliartrită cronică evolutivă, de către colectivul de reumatologie, şi comunicate la Congresul european de la Stockholm, în 1963, dovedesc existenţa factorilor etiologici externi într-o boală care pare să aibă un caracter primitiv-constituţional, prin alterare genetică, aşa cum susţine Burton. Fără a neglija existenţa factorilor constituţionali genetici în bolile cronice legate de tulburări metabolice sau în bolile cronice instalate printr-un mecanism autoimun, nu trebuie să trecem peste importanţa factorilor etiopatogenici care acţionează ca factori de mediu şi care pot să determine boala respectivă. Interpretarea aceasta de boală declanşată de factorii etiopatogenici din mediul extern care se pot preciza şi stăpîni, chiar acolo unde există o determinantă genetică, trebuie să stea la baza terapiei moderne, oricît de mare va fi amploarea cercetărilor de genetică; acestea nu trebuie să ne ducă la unele atitudini fataliste, bazate pe interpretări idealiste asupra „spontaneităţii" şi „hazardului" în acţiunea patogenică a factorilor disgenetici. O serie întreagă de fapte de observaţii noi asupra anemiilor hemolitice congenitale prin tulburări genetice în structura enzimatică a hematiilor ne arată cum se leagă factorul disgenetic constituţional cu factorii etiologici de mediu (toxice, medicamente etc.), declanşatori ai hemolizei, factori ce pot fi preveniţi şi înlăturaţi.

În formarea concepţiei asupra factorilor etiopatogenici de natură genetică trebuie să se ţină seamă în ce măsură boala respectivă constituită este congenitală şi în ce măsură este dobîndită. Să nu uităm că evoluţia gravă este determinată, în majoritatea cazurilor, de atitudinea terapeutică iniţială, care nu a înlăturat la timp şi nu a făcut o profilaxie permanentă a acţiunii factorilor etiologici dobîndiţi, declanşatori. Revenind la bolile de colagen, considerăm că folosirea largă, fără discernămînt, a multor medicamente a dus la evoluţia particulară a a anumitor boli infecţioase, care nu mai sînt recunoscute ca boli legate de etiologia respectivă. Astfel, sub influenţa unor antibioterapii incomplete, bruceloza poate să evolueze, după părerea noastră, ca o boală complexă, cu aspect de colagenoză

Scanned with OKEN Scanner

sistemică; faptele clinice observate şi interpretate de noi astfel sînt confirmate, în patologia experimentală, de cercetările lui Mischer (20) şi ale altora care au reprodus leziunile de lupus eritematos prin hiperimunizare cu antigen nucleoproteinic de brucelă. În observaţia noastră există cazuri de panangeită necrotizantă prin infecţii cronice streptococice sau prin tuberculoză cu evoluţie torpidă, însă hiperergică, sau prin acţiunea alergică a anumitor medicamente, de exemplu penicilina (2).

Toate aceste fapte dovedesc existenţa factorilor etiologici în bolile considerate, de mulţi cercetători, ca primitive. Insistăm asupra orientării în cunoaşterea etiologică a bolilor cronice, a precizării momentului etiologic şi asupra terapiei perseverente pe aceste baze într-o serie întreagă de boli cronice cu evoluţie malignă, în care mecanismul patogenic de autoîntreţinere maschează rolul factorilor etiologici.

Nu putem trece mai departe fără a semnala importanţa factorilor etiologici şi a posibilităţilor profilactice în patologia oncogenă. În mai multe comunicări şi rapoarte am arătat existenţa posibilităţii de transformare a unor reacţii proliferative cu etiologie cunoscută ale sistemului reticuloendotelial în proliferări metaplazice maligne. Experienţa clinică bazată pe observaţia îndelungată a cazurilor aduce argumente pentru transformarea unei modificări celulare reactive controlabile, printr-un proces de mutaţie celulară, într-o degenerare malignă necontrolabilă; aceasta se produce sub influenţa repetată a unor factori mutageni, ca iradiaţiile sau chiar infecţiile cronice microbiene, virotice. În concepţia noastră asupra proceselor de transformare malignă, formată pe baza faptelor clinice, credem că există suficiente argumente pentru a susţine posibilitatea unei profilaxii cel puţin în unele reticulopatii maligne aşa cum am susţinut în monografia noastră asupra bolii Hodgkin (1).

Trecînd la terapia bazată pe cunoaşterea din ce în ce mai profundă a mecanismelor patogenice în bolile cronice cu mare răspîndire, constatăm că s-au realizat multe progrese, care trebuie însă bine analizate şi cu mult spirit critic. Vom analiza trei aspecte mai importante: achiziţiile terapeutice bazate pe cunoaşterea mecanismelor patogenice dismetabolice, a mecanismelor patogenice imunopatologice şi a mecanismelor patogenice de malignizare.

Progresele realizate în cunoaşterea mecanismelor patogenice ale tulburărilor metabolice au dus, în ultimii ani, la noţiunile mai mult sau mai puţin îndreptăţite de „patologie"

Scanned with OKEN Scanner

sau „leziune biochimică" de „patologie moleculară" care să înlocuiască sau, poate, să constituie reversul biochimic al leziunilor morfologice de infrastructură, puse în evidenţă prin

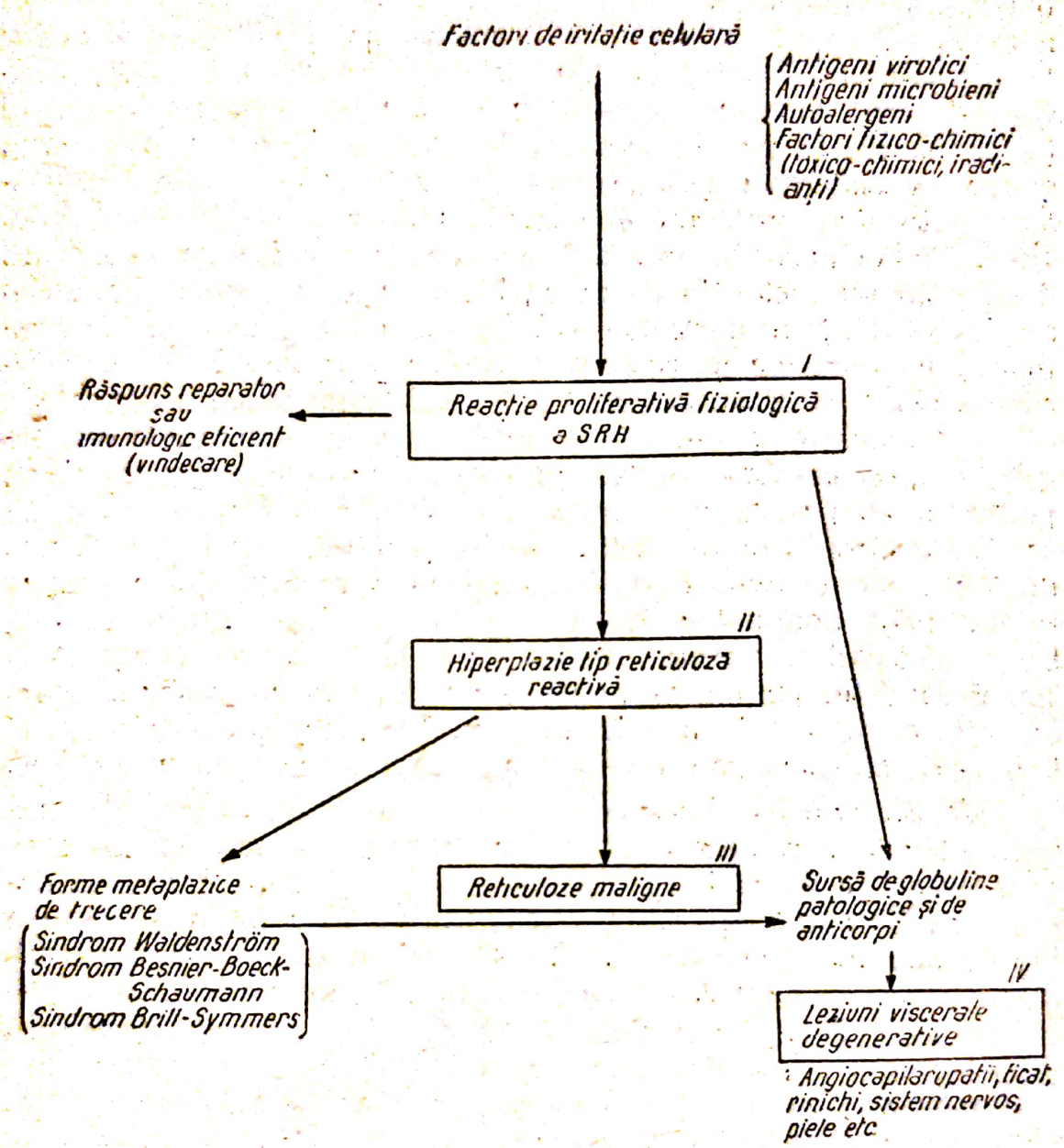


Fig. 2. — Schema evoluţiei proceselor cronice reactive ale S.R.E. prin factori alergizanţi sau iritanţi fizico-chimici. Fazele I şi a II-a sînt reversibile. Faza a III-a, de evoluţie spre metaplazie malignă şi faza a IV-a, de leziuni degenerative prin disglobulinemie de natură malignă sau reactivă, sînt ireversibile.

studii de microscopie electronică. Deşi sîntem departe de a găsi substratul morfologic de infrastructură pentru toate fenomenele biochimice normale şi patologice ale metabolismului celular, noţiunea de leziune biochimică, expresie a alterării unui lanţ de reacţii metabolice care îşi au suportul material

Scanned with OKEN Scanner

în anumite organisme celulare, poate constitui, în prezent, un punct de plecare analitic pentru o terapie care să se îndrepte direct asupra acestor alterări. Se poate vorbi în acest sens de o terapie moleculară, enzimatică. Încercările terapeutice pe această cale sînt în continuă creştere. În prefaţa la volumul Congresului al VII-lea de terapie de la Paris, din 1961, congres dedicat folosirii enzimelor în terapeutică, prof. Bickel (4) arată că, la propunerea sa, făcută cu cîţiva ani în urmă, asupra necesităţii acestei teme, s-au ridicat nenumărate obiecţii legate de limitarea şi sărăcia materialului la acea dată. Prof. Bickel accentuează însă că progresele făcute în ultimii 2 — 3 ani au fost atît de mari, încît organizatorii congresului au întîmpinat importante dificultăţi în clasarea şi programarea rapoartelor şi a comunicărilor propuse. Din dezbaterile la acest congres şi din publicaţiile ulterioare se constată că există suficiente cunoştinţe referitoare la tulburările de metabolism, ca urmare a alterării sistemelor enzimatice celulare, pentru a se profila un capitol de terapie nou şi în continuă creştere, terapia enzimatică. Înţelesul dat acestei noi forme de terapie a crescut o dată cu sporirea cunoştinţelor asupra intervenţiei enzimelor în procesele patologice. Se disting boli metabolice prin deficienţe metabolice congenitale sau dobîndite. Există tulburări prin dezvoltarea unor sisteme enzimatice în celule sau în tumori. De aici, necesitatea unei terapii de substituire a enzimelor şi de blocare a celor în exces.

Un alt aspect al terapiei enzimatice îl formează folosirea enzimelor în corectarea anumitor procese patologice, aşa cum se folosesc pe scară largă enzimele proteolitice. Cum acest capitol va fi tratat aparte în această monografie, vom insista numai asupra cîtorva chestiuni de principiu. În practica zilnică nu trebuie uitat că orice medicaţie enzimatică are trei efecte secundare care-i pot limita folosirea : 1) o acţiune cu caracter mai general pe alte sisteme decît cele pentru care este folosită ; 2) o acţiune sensibilizantă legată de structura proteinică ; 3) o acţiune nocivă a produşilor de metabolism, efecte ale intervenţiei directe a enzimei pe substratul dat. Dăm ca exemplu acţiunea deprimantă a preparatelor fibrinolitice asupra factorilor activatori ai protrombinei, V şi VII şi, concomitent, efectul anticoagulant al produşilor de liză a fibrinogenului (5, 7). Pentru cea de a doua acţiune nocivă sînt cunoscute intoleranţele şi accidentele prin sensibilizare după folosirea α-chemotripsinei.

Un aspect nou şi foarte promiţător al terapiei enzimatice îl oferă bazele fiziologice de metabolism celular care au

Scanned with OKEN Scanner

dus la folosirea, în multe domenii ale patologiei, a inhibitorilor monoaminooxidazei. Fiziologia mediatorilor biologici cu structură de monoamină (serotonină, noradrenalină, dopamină) şi relaţia acestora cu factorii farmacodinamici şi fiziologici, ca mobilizatori ai lor, au deschis baze noi în terapia enzimatică (14, 25). Numărul medicamentelor cu acţiune inhibantă asupra monoaminooxidazelor creşte, extinzîndu-se în terapia anginei de piept, în terapia anticonvulsivantă, antireumatică etc.

Încercările actuale de terapie medicamentoasă în ateroscleroză au la bază acţiunea anumitor medicamente de a inhiba formarea colesterolului şi a corecta astfel tulburările metabolismului lipidic care determină această boală. Pînă în prezent, folosirea tiraminei, a dozelor mari de acid nicotinic şi a hormonilor estrogeni a dat rezultate încă contradictorii. Cercetările de epidemiologie asupra incidenţei aterosclerozei la pescarii din Delta Dunării, urmărită de ani de zile de către institutul nostru (17), justifică folosirea în alimentaţie, o perioadă mai lungă, a scrumbiilor conţinînd grăsimi nesaturate. În capitolele respective se vor arăta bazele patogenice legate de tulburări de metabolism pentru folosirea agenţilor chelatori în hemocromatoză, pentru folosirea anticoagulantelor, precum şi pentru folosirea judicioasă a hormonoterapiei în medicina internă.

În bolile determinate de un mecanism autoimun şi, în general, în diferitele boli alergice legate de o alterare a răspunsului imun, mijloacele terapeutice noi urmăresc oprirea cercului vicios de autoîntreţinere. Cu toate teoriile actuale, una mai atrăgătoare decît cealaltă (19, 8), nu s-au găsit metode mai specifice pentru a opri un proces autoimun o dată instalat, constituind un factor de întreţinere a atîtor boli grave (L.E.D., PAN, dermatomiozită etc.). Este adevărat că folosirea corticoizilor a schimbat mult evoluţia purpurelor trombopenice, precum şi a anemiei hemolitice dobîndite autoimune. Oprirea evoluţiei purpurei maligne disglobulinemice şi a diferitelor forme de disglobulinemie malignă cu atingere vasculară o dată instalate este foarte dificilă. Am arătat că în acest capitol de patologie cercul vicios trebuie tăiat din vreme printr-o terapie etiologică şi profilactică, întrucît terapia patogenică, deşi teoretic justificată, practic dă rezultate slabe. Astfel, încercările de a opri reactivitatea patologică a S.R.E. care duce la formarea de globuline patologice ce se comportă ca factor reumatoid, ca factor lupic, ca factor degenerativ vascular şi mezenchimal (ca amiloidul şi paraamiloidul) nu sînt

Scanned with OKEN Scanner

încă încurajatoare. Publicaţiile numeroase şi simpozioanele consacrate folosirii citostaticelor pentru inhibarea reacţiilor proliferative ale S.R.E. şi producerea de globuline patologice sînt optimiste; dar specificitatea şi durata rezultatelor nu pot fi încă apreciate, dată fiind evoluţia lungă cu remisiuni şi recidive a acestor boli (26). În Institutul de medicină internă este în curs de încercare folosirea citostaticelor antimetabolice ca 6-mercaptopurina, în terapia P.C.E., a L.E.D. şi a altor colagenoze.

Bazele noi ale terapiei antialergice vor fi arătate la capitolul respectiv. Amintim că progresul făcut în acest domeniu este legat de adaptarea metodelor curative şi profilactice la mecanismul patogenic al fenomenelor alergice de tip imediat sau de tip întîrziat. Selectarea terapiei trebuie făcută de la o formă la alta, urmărindu-se desensibilizarea ca mecanism general, efectele terapiei asupra leziunilor granulomatoase, că în sensibilizarea întîrziată sau efectele terapeutice asupra factorilor umorali, anticorpilor circulanţi sau blocanţi, precum şi efectele asupra mediatorilor chimici ai reacţiilor antigen-anticorp (histamină, serotonină). Folosirea heparinei ca factor biologic cu acţiune anticomplementară ni se pare o metodă promiţătoare, care trebuie încercată în patologia autoimună şi alergică, în general, în care predomină fenomenele acute determinate de reacţiile antigen-anticorp.

Mijloacele terapeutice actuale folosite în chimioterapia citostatică a proceselor maligne au, în mare parte, o bază patogenică. Mecanismul transformării maligne este determinat de schimbarea sistemului de informaţie genetică care determină viaţa celulei. Factorii mutageni, de orice natură ar fi ei, cunoscuţi sau necunoscuţi, îşi exercită acţiunea prin interferarea reglatorului sistemului de informaţie ADN, modificîndu-i structura. Rezultanta va fi o alterare în diferenţierea celulei, care capătă o altă structură morfologică şi antigenică (9), scăpînd astfel de sub controlul homeostatic general al diviziunii armonioase a celulelor, în cadrul întregului organism. Toate mijloacele fizice (iradiante) şi chimice (citostatice) de pînă acum se bazează pe acţiunea asupra structurilor celulelor maligne în hiperdiviziunea anarhică, necontrolată. Citostaticele alchilante de tipul azot-iperitei şi antimetabolicele de tipul purinetolului, cele mai frecvent folosite în prezent, îşi exercită acţiunea interferînd metabolismul ADN care comandă hiperdiviziunea anarhică a celulelor malignizate. Folosirea corticoizilor în hemo-şi reticulopatiile maligne are, întrucîtva, aceeaşi explicaţie. Rezultatele eficiente au produs entuziasm

Scanned with OKEN Scanner

şi apariţia unui nou citostatic este binevenită, aşa cum este binevenită apariţia unui nou antibiotic. Pe baza unei bogate experienţe în Institutul de medicină internă, am arătat că, deşi aplicarea terapiei cu citostatice este justificată, efectele sale asupra evoluţiei globale a bolii canceroase, cu toate remisiunile obţinute nu pot constitui o metodă terapeutică definitivă. Vom arăta în ultima parte necesitatea găsirii unor metode de terapie biologică în boala neoplazică. Tehnicile laborioase de folosire a citostaticelor concentrîndu-le în zona neoplazică prin asociere de metode chirurgicale (13), ca şi folosirea lor concomitentă cu iradierea în doze subletale, urmată de autotransplantarea de măduvă osoasă, au aceleaşi puncte de plecare care, potrivit părerii noastre, nu corespund cunoştinţelor actuale asupra biologiei ecloziunii şi evoluţiei unui proces malign.

Înainte de a încheia această revistă a rezultatelor pozitive din literatura actuală, vom aminti, pe scurt, un nou aspect pozitiv care se impune. Este vorba de colaborarea, în terapia afecţiunilor medicale, dintre internist şi chirurg. Cunoştinţele noi de fiziologie şi o bază tehnică înaintată au făcut posibilă o terapie chirurgicală în unele afecţiuni medicale, într-o fază care a depăşit orice terapie cu caracter etiopatogenic medical. Internistul trebuie să ştie să selecteze cazurile şi să aleagă momentul în care intervenţia chirurgicală poate schimba total un prognostic sumbru, prin folosirea oricăror mijloace medicale. Cunoaştem din acest punct de vedere tratamentul chirurgical al sindroamelor ischemice ale membrelor prin ateroscleroză, al hipertensiunii renale prin mecanismul Goldblat, aplicîndu-se una din metodele tehnice actuale: endarteriectomia, grefele cu material plastic sau, mai ales, grefele venoase autologe.

Terapia chirurgicală a anevrismelor a înregistrat succese foarte mari, ca şi intervenţiile de urgenţă pe artere pentru emboluri. Toate aceste metode sînt indicate şi, aşa cum am spus, îmbunătăţesc prognosticul general al aterosclerozei în ceea ce priveşte gravitatea sa prin localizarea segmentară. Se înţelege că prognosticul general al bolii este legat de terapia în continuare cu mijloace medicale. Contribuţia internistului la reuşita actului operator este deosebit de importantă atît pre-, cît şi postoperator. Deontologia relaţiilor medico-chirurgicale capătă în epoca noastră o semnificaţie deosebită, condiţionată de cunoştinţe mai temeinice şi de un spirit de colaborare necesar şi de o parte şi de cealaltă.

Scanned with OKEN Scanner

Unele metode chirurgicale mai vechi sau mai noi, cu caracter de a influenţa patogenia anumitor afecţiuni, nu par să fie decît paliative; astfel, operaţiile propuse pînă acum pentru ameliorarea circulaţiei coronariene, simpatectomia în hipertensiunea arterială malignă şi în boala Raynaud, iar mai recent, glomectomia în astmul bronşic.

Grefele de organe constituie o etapă nouă în terapia bolilor interne. Încercările de pînă acum cu grefe de rinichi, cu caracter de grefă autologă, între gemeni univitelini sau chiar grefe cu rinichi izolog între rude arată unele succese importante. Biologia reacţiilor antigrefă este însă o problemă în stadiul experimental şi aplicaţiile sale în practică, cu mijloacele de obţinere a unei toleranţe imunologice artificiale de lungă durată, duc încă la rezultate slabe. Nu trebuie uitat că toleranţa imunologică obţinută prin mijloacele actuale — corticoterapie masivă, iradiere, citostatice — constituie o metodă antifiziologică care, prin ea însăşi, creează o stare permanentă de boală. Indicaţia acestor procedee se face numai în cazuri extreme, ca insuficienţa renală gravă pe rinichi unic şi numai în centre specializate, unde, atît tehnica chirurgicală, cît şi condiţia biologică a toleranţei faţă de grefă sînt bine puse la punct.

B. *ASPECTE NEGATIVE ÎN TERAPIA MEDICALĂ ACTUALĂ*

Deşi acestea sînt foarte numeroase, le vom trece pe scurt în revistă, căutînd a le clasa şi a stabili criterii prin care practica noastră curentă să le poată evita. Trebuie recunoscut că unele sînt inerente, legate încă de progresul limitat într-o serie întreagă de afecţiuni importante, altele se datoresc însă unei practici medicale defectuoase, bazată pe cunoştinţe insuficiente şi pe o deontologie medicală necorespunzătoare faţă de bolnavi şi faţă de anumite metode terapeutice, dar mai ales faţă de medicamentele noi.

Am arătat că terapia ideală este, în primul rînd, cea etiologică şi patogenică, bazată pe cunoaşterea cît mai completă a factorilor şi mecanismelor etiopatogenice, şi am văzut care sînt posibilităţile actuale din acest punct de vedere. Cum în cele mai multe din bolile cronice grave şi cu mare răspîndire factorii etiopatogenici sînt puţini sau de loc cunoscuţi, terapia pe această linie este limitată, nesigură şi se schimbă de la an la an. Astfel, în ateroscleroză, în sclerozele ireversibile ale organelor importante, ca rinichiul, ficatul, nu avem metode sigure pentru a opri aceste procese. Nu cunoaştem suficient de bine patogenia şi fiziopatologia tulburărilor legate

Scanned with OKEN Scanner

de alterarea răspunsului imun, alterare care determină bolile autoimune şi bolile alergice. Nu putem depista la timp sau de loc factorii declanşatori prin mecanismul de acţiune a neoplaziilor. De aceea, progresul terapeutic în aceste afecţiuni este redus, iar evoluţia lor rămîne ireversibilă şi fatală. Metodele şi medicamentele noi în aceste afecţiuni au încă un caracter substitutiv, de corecţie trecătoare a unor tulburări, sau chiar un caracter simptomatic. De felul acesta sînt metodele de terapie în corectarea tulburărilor din insuficienţa renală şi a nefritelor cronice difuze în general: tratamentul pentru ameliorarea temporară a edemelor, a hipertensiunii arteriale, a tulburărilor digestive, cerebrale şi hematopoietice prin retenţiile toxice, a retenţiilor toxice înseşi. Insuficienţa cardiacă este încă un exemplu de patologie în care terapia a progresat puţin, cu tot arsenalul imens de medicamente existente în prezent. Metodele cele mai actuale folosite în această fază a unei cardiopatii se adresează tot consecinţelor sechelelor organice instalate prin procese patogenice care au devenit ireversibile. Desigur, noile medicamente pot avea o acţiune mai bună în anumite tulburări, bazată pe o toxicitate mai redusă, pe o difuziune şi alte proprietăţi farmacodinamice mai bune, însă, atîta timp cît nu stăpînim progresiunea tulburărilor de bază, acţiunea lor va rămîne trecătoare. În hipertensiunea arterială malignă esenţială medicaţia nouă bine condusă a făcut ca o mare parte din cazurile socotite ireversibile să se remită şi să capete o altă evoluţie compatibilă cu o viaţă cvasinormală; formele tipice de hipertensiune malignă, din fericire în prezent mai puţine, tocmai datorită acestei probe terapeutice, evoluează totuşi mai curînd sau mai tîrziu fatal.

În boala canceroasă şi în special în hemopatiile şi reticulopatiile maligne în care dispunem de o îndelungată experienţă terapeutică, metodele actuale amintite, cu tot caracterul lor de terapie patogenică, nu influenţează decît parţial şi temporar evoluţia lor malignă. Evoluţia clinică şi datele actuale de biologie celulară arată că, după un răspuns bun, la un anumit citostatic, se instalează o rezistenţă a celulelor neoplazice printr-un fenomen de adaptare enzimatică, asemănător cu fenomenele de rezistenţă a germenilor faţă de antibiotice. Chiar dacă primele tulpini celulare metaplaziate sînt distruse prin efectul citostaticului, se selectează noi tulpini rezistente care fac ireversibilă evoluţia bolii. Metodele actuale de testare *in vitro* prin culturi de ţesuturi caută să stabilească teste citomorfologice de sensibilitate selectivă pentru anumite cito-

Scanned with OKEN Scanner

statice specifice liniei celulare respective. Un alt aspect negativ al terapiei cu citostatice, mai ales dacă i se adaugă şi terapia cu corticoizi, constă în faptul că suprimă capacitatea imunoreactivă de apărare celulară sau umorală. Aceasta are drept consecinţă favorizarea infecţiilor de tot felul care fac ca evoluţia să se scurteze pe această cale, dar mai ales intervin nefavorabil într-un proces biologic important din boala canceroasă. Există toate argumentele clinice şi experimentale care arată că o linie celulară malignă determină, în organismul în care s-a dezvoltat, o reacţie de apărare faţă de ea însăşi, asemănătoare cu reacţia antigrefă. S-a demonstrat existenţa unei antigenităţi diferite a celulelor canceroase, antigenitate care trezeşte un răspuns imun de apărare. Evoluţia şi extensia procesului malign sînt în funcţie de această capacitate de apărare faţă de autografa tumorală dezvoltată spontan, aşa cum arată cercetările în curs (9, 12). O terapie ideală ar fi terapia biologică care ar face să crească această reacţie de apărare cu caracter imun de reacţie antigrefă, eliminînd tulpina celulară malignă. Încercările actuale de atac direct cu citostatice sau iradiere duc la eşec prin instalarea rezistenţei celulare. Pe de altă parte, ele sînt mijloacele prin care se inhibează răspunsul imun şi prin care se urmăr şte instalarea unei paralizii imunologice. Este cu totul probabil ca această paralizie imunologică instalată prin folosirea largă şi mai ales permanentă a citostaticelor să răspundă de ecloziunea căderilor din ce în ce mai grave şi de scurtarea din ce în ce mai accentuată a perioadelor de remisiune. Iată dar cum, după o perioadă mai lungă sau mai scurtă de rezultate aparent bune, această terapie condiţionează, pînă la urmă, o evoluţie rapid malignă, prin selectarea de linii celulare rezistente şi prin abolirea sau cel puţin diminuarea reacţiilor imune faţă de ele. Impresia noastră este că în ultimii ani, de cînd se folosesc pe scară largă citostaticele cu acţiune generală, evoluţia hemoreticulopatiilor maligne este mai gravă, apărînd forme clinice din ce în ce mai greu de stăpînit.

Un alt aspect negativ important, care a luat în ultimul timp un caracter primejdios, este folosirea fără discernămînt a unui număr mare de medicamente care apar mereu pe piaţa mondială. Articole, simpozioane şi volume, apărute sub titluri ca: „boli ale progresului medical", „boli ale medicamentului ", „paraefecte" (*side-effects* sau *Nebenwirkungen*), arată importanţa acestor probleme izvorîte tocmai din dezvoltarea continuă a industriei de medicamente. În ţara noastră, industria medicamentului se dezvoltă pe baze ştiinţifice şi în funcţie de

Scanned with OKEN Scanner

nevoile reale de medicamente noi; în ţările capitaliste concurenţa dintre casele de medicamente aruncă, anual, pe piaţă sute de medicamente noi, insuficient controlate şi, de multe ori, fără a ţine seamă de necesitatea reală, de fundamentarea ştiinţifică a noului produs. Cercurile medicale apusene sînt direct îngrijorate de această pletoră de medicamente şi caută căile de a înlătura primejdia *side-effects*-elor. S-a realizat deci un efect invers faţă de cel aşteptat de la progresiunea mijloacelor terapeutice: apariţia de noi boli legate de aceste medicamente şi, de multe ori, agravarea celor existente, prin efect toxic direct sau prin efecte secundare asupra altor sisteme din economia organismului, care influenţează nefavorabil procesul patologic de bază. Amintim folosirea fără măsură şi fără pregătire a diureticelor spoliatoare de ioni de K şi efectul acestor spolieri asupra funcţiilor miocardului în insuficienţa cardiacă; amintim acelaşi efect al folosirii corticoterapiei în colagenozele cu atingere renală şi cardiacă. Efectul cel mai grav al medicamentelor noi a fost sensibilizarea organismului la un mare număr de medicamente şi producerea de sindroame alergice şi autoalergice dintre cele mai grave: stări de anafilaxie faţă de antibioticele curente, leziuni renale prin nefrită interstiţială după analgezice, aşa cum au arătat, de mai mult timp, autorii elveţieni, în frunte cu Spühler şi ceea ce, recent, au confirmat alţi mulţi autori (21).

Frecvenţa mare a colagenozelor, a mielopatiilor aregenerative s-a dovedit că, în mare parte, este legată de folosirea noilor droguri ca sulfamide, cloromicetină, derivaţi de piramidon, săruri de aur etc. Noi înşine am văzut cazuri de periarterită nodoasă prin sensibilizarea la penicilină. Patologia legată de medicamente este unul din aspectele cele mai îngrijorătoare în terapia actuală. Volume întregi, ca cel apărut recent în Elveţia sub numele de „Klinik und Therapie der Nebenwirkungen", tratează amănunţit, pe organe şi pe medicamente, aspecte variate ale bolilor consecutive folosirii medicamentelor. Există periodice de terapeutică ca „Clinical Pharmacology and Therapeutics", în care apare regulat o rubrică intitulată „boala progresului medical", unde se semnalează efectele nocive, din ce în ce mai grave, din patologia progresului medical.

Corticoterapia este în prezent metoda cea mai răspunzătoare de paraefectele grave, prin dereglări hipofizo-corticosuprarenale, şi de efectele directe asupra ţesutului conjunctiv şi muşchilor. Se adaugă apoi efectele metabolice generale cu leziuni degenerative în organe, cu hipoplazia aparatului limfatic etc.

Scanned with OKEN Scanner

Nu putem arăta nici măcar în rezumat formele principale ale diverselor tulburări legate de boala medicamentoasă. Ţinem să precizăm că nu este vorba de binecunoscutele efecte secundare, intoleranţe sau accidente legate de o folosire neadecvată, de contraindicaţii, de efecte antagoniste, în general trecătoare, ci este vorba de o patologie instalată sub formă de boli sau sindroame bine constituite, determinată de folosirea îndelungată a anumitor medicamente. Toate acestea fac necesară o informare ştiinţifică asupra necesităţii medicamentelor noi, asupra efectelor lor prelungite sau întîrziate; este necesară o deontologie specială faţă de bolnavi şi faţă de profesiunea noastră medicală, de o rezistenţă anumită faţă de reclamele caselor de medicamente, de un spirit critic deosebit care să ne orienteze asupra a ceea ce trebuie să folosim, cît timp şi în ce scop, din noianul de medicamente noi. Confruntarea posibilităţilor reale ale terapiei actuale cu dezastrul efectelor negative provocate de industria medicamentelor şi de snobismul şi ignoranţa multor practicieni trebuie să constituie premisa unor concluzii critice asupra perspectivelor de viitor în adevăratul progres al terapeuticii.

C. *PERSPECTIVE ŞI CONCLUZII*

Expunerea celor două aspecte ale terapiei actuale, unul asupra bilanţului pozitiv şi celălalt asupra celui negativ, necesită unele concluzii care să constituie, în acelaşi timp, prilej pentru perspective mai optimiste în viitor. Experienţa de cercetare şi de practică clinică, într-un stat în care preocuparea pentru marile probleme de sănătate a omului sînt pe primul plan, ne arată că efortul depus pentru a ajunge la rezultate din ce în ce mai pozitive trebuie îndreptat, pe de o parte, spre organizarea pe scară largă a măsurilor aplicative în teren, iar pe de altă parte, spre crearea condiţiilor pentru propăşirea cercetărilor cu caracter fundamental. Acestea trebuie să ducă la cunoaşterea, din ce în ce mai adîncă, a problemelor de etiologie şi de patogenie şi la lărgirea mijloacelor terapeutice legate de acestea.

Problema organizării aplicării optime a metodelor de terapie este legată de formarea de cadre cu calificare superioară, bazată pe experienţă practică suficientă, pe cunoştinţe solide de biopatologie medicală, pe o gîndire orientativă nouă şi, în sfîrşit, pe o înaltă conştiinţă profesională care să dicteze o conduită deontologică deosebită faţă de bolnavi şi faţă de întregul complex social şi profesional în care lucrează.

Scanned with OKEN Scanner

Pregătirea educativă în timpul facultăţii şi în stagiile periodice în învăţămîntul postuniversitar trebuie să înveţe cadrele noastre medicale mai întîi cum să gîndească în interpretarea unui caz clinic, în alegerea metodelor terapeutice şi în folosirea medicamentelor. Integrarea fenomenului patologic în cadrul larg al tuturor conexiunilor care îl determină, raportarea sa la condiţiile şi cauzele exo- şi endogene vor arăta calea cea mai bună în alegerea metodei terapeutice. În etapa actuală, cînd o mare parte din patologia umană cronică este greu de stăpînit de la un moment dat, se impune ca o înaltă datorie intelectual-profesională şi etic-umană pentru fiecare cadru medical, grija pentru prevenirea proceselor de îmbolnăvire sau oprirea la timp a evoluţiei lor.

Am arătat în prima parte cum, în majoritatea bolilor cronice, există un moment în care factorul etiologic pare necunoscut, fiind mascat de mecanismele patogenice care, o dată instalate, se autoîntreţin şi fac ireversibilă evoluţia bolii. Depistarea la timp a acestui moment printr-un diagnostic precoce va opri evoluţia fatală spre hepatita cronică sclerogenă, spre scleroza renală difuză, spre poliartrita cronică deformantă etc. Trebuie adînc înţeles, de către toţi cei ce poartă răspunderea în întreaga noastră viaţă medicală, că orientarea spre medicina profilactică, pe care o cere conducerea de stat a sănătăţii publice şi a învăţămîntului medical, este o realitate bazată pe cea mai modernă orientare ştiinţifică şi care trebuie aplicată de fiecare dintre noi. În domeniul organizării aplicării terapiei curative, acţiunea începută de conducerea M.S.P.S. pentru difuzarea cît mai largă a cunoştinţelor despre medicament, ca factor important în vindecarea bolilor, dar şi ca factor în agravarea lor, constituie, după părerea noastră, o condiţie indispensabilă în noua orientare. Lămurirea marii mase de medici asupra efectelor şi indicaţiilor optime ale medicamentelor, asupra accidentelor şi efectelor nocive paralele, imediate sau întîrziate, trebuie să preocupe toate forurile noastre metodologice şi pe toţi cei care au răspunderea publicisticii medicale în periodice şi în monografii. Profilaxia faţă de „boala progresului medical" rămîne un imperativ permanent al timpului nostru, faţă de care avem, cu toţii, cea mai mare răspundere. Pentru noi, orientarea spre o oglindire nouă, critică, în vederea unei terapii profilactice şi curative adecvate cunoştinţelor noi de etiopatogenie este o chezăşie pentru cele mai bune perspective în viitor.

Credem că aceasta este cu atît mai valabil, cu cît optimismul legat de perspectiva cercetărilor fundamentale care să creeze noi baze terapeutice curative nu este încă atît de actual.

Scanned with OKEN Scanner

În epoca noastră de trecere de la înţelegerea morfologică a fenomenelor la înţelegerea biochimică de fiziologie infrastructurală, cercetarea ştiinţifică medicală se găseşte încă într-o fază analitică. Integrarea spre concepţii sintetice de patogenie şi fiziopatologie bazate pe adevăraţi factori etiologici nu este încă posibilă. În orice caz, orientarea viitoare în terapie are ca bază lărgirea şi adîncirea metodelor de terapie biologică. Dacă pînă acum cîtva timp se înţelegeau prin aceasta mai ales metodele de terapie imunologică în patologia infecţioasă, acum există toate motivele să se spere că ea se va extinde în patologia oncogenă, în cea prin tulburări metabolice şi, bineînţeles, în cea prin tulburări ale imunităţii. Cercetări din ce în ce mai actuale în oncologie arată preocuparea pentru găsirea metodelor biologice, în vederea creşterii rezistenţei imunologice a organismului faţă de invazia proceselor maligne. Metodele biologice de desensibilizare, precum şi cele de atenuare a reacţiilor hiperergice şi a condiţiilor de boală autoimună vor putea stăpîni, cînd se vor perfecta pe baze noi de cunoaştere a patologiei imunităţii, grupe întregi de boli care astăzi evoluează, în general, ireversibil : colagenozele, hepatita cronică evolutivă, glomerulonefrita cronică etc.

Terapia enzimatică şi antienzimatică, sub toate formele ei, astăzi într-o fază iniţială, va duce, poate, la posibilităţi curative în dereglarea funcţiilor celulare care determină alterarea sistemelor endergonice enzimatice şi a sistemelor plastice. Numeroşi factori catalitici ca : enzime, coenzima A, vitamine, hormoni anabolizanţi, metaboliţi din structura proteinelor şi nucleoproteinelor vor putea găsi, într-o zi, o aplicaţie mai specifică proceselor dismetabolice existente. În terapia patologiei legate de dereglările sistemelor fiziologice neuroendocrine reglatoare, ca hipertensiunea arterială, obezitatea şi însăşi ateroscleroza sînt destule începuturi încurajatoare pentru perspective mai bune. După aplicarea la timp a mijloacelor igienico-dietetice combinate cu medicamentele noi, se poate spune că evoluţia gravă a aşanumitei hipertensiuni arteriale maligne a fost complet modificată. Un alt aspect al terapiei pe baze biologice îl constituie mijloacele medico-chirurgicale de terapie prin grefă de organe. Biologia toleranţei la grefe a devenit aproape o ştiinţă de sine stătătoare, legată de cercetarea adîncă a fenomenelor de histocompatibilitate şi de *self*-recunoaştere ; dezvoltarea sa rapidă va găsi soluţii pentru marea problemă a toleranţei faţă de izo- şi heterografe. O mare parte din afecţiunile fatale degenerative, sclerogene sau neoplazice îşi vor putea găsi atunci soluţia biologică optimă.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toată aparenta ecloziune de boli noi, datorită evoluției complexe a societății umane în epoca actuală, există, totuși, perspective luminoase. Reușita lor este condiționată de seriozitatea și perseverența medicilor practicieni și cercetători, de noua structură etică-intelectuală pe care ne-o construim și care trebuie să ne ghideze spiritul critic, luciditatea științifică și, în același timp, dragostea de om în orice moment, oricît de greu, al profesiunii noastre.

BIBLIOGRAFIE

1. Berceanu Șt., Geib R., Grozea P., Gociu Mariana, Sighetea Elena — Al III-lea Simpozion internațional de chimioterapie, Stuttgart, 1963.
2. Berceanu Șt., Popescu Gr. I., Gociu Mariana, Stoica Gh. — Al X-lea Congres al Societății internaționale de stomatologie, Stockholm, 1964, p. D : 49.
3. Burnet F. M. — *Amer. J. Med.*, 1963, vol. 35, p. 193.
4. Bickel G. — VII-e Congr. Inter. de Thérap., Paris, 1961, Ed. Méd. et Hygiène, Genève, p. 11.
5. Clifton E. — *Med. clin. N. Amer.*, 1961, vol. 45, p. 916.
6. Cajal N., Cepleanu M., Schächter A., Sorodoc Y., Demetrescu R., Lotreanu V. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1963, nr. 4, p. 409.
7. Flechter A. P. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y.*), 1957, vol. 94, p. 233.
8. Gill P. G. H., Coombs S. R. A. — Clinical aspects of immunology, Ed. Blackwell Scientific Public, Oxford, 1963.
9. Gorer P. A. — Tumor Immunity, Ed. M. C. Johnstone, New York, 1962, p. 5.
10. Goodwin T. W., Lindberg O. — Biological Structure and Function, Acad. Press., Londra, New York, 1961.
11. Gross L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, vol. 68, p. 501.
12. Hoddow A. — *Lancet*, 1964, vol. 1, p. 452.
13. Knock F. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, vol. 186, p. 565.
14. Leusen I. — Congr. Inter. de Thérap., Paris, 1961, Ed. Méd. et Hygiène, Genève, p. 290.
15. Lupu N. Gh., Ciobanu V. — Boala reumatismală, Ed. Acad. R.P.R., București, p. 82.
16. Lupu N. Gh., Berceanu Șt., Gociu Mariana, Geib R., Grozea P. — Congresul național de med. int., București, 1964, p. 293.
17. Lupu N. Gh., Steinbach M. — Congresul național de med. int., București, 1964, p. 157.
18. *** — Limfogranulomatoza malignă, cap. III, Ed. Acad. R.P.R., București, 1964, p. 98.
19. Mackay I. R., Burnet F. M. — Autoimmune disease, Ed. Ch. Thomas, Springfield, 1964.
20. Miescher P., Cooper N., Benaceraf B. — *J. Immunol.*, 1960, vol. 85, p. 27.
21. Moser R. H. — Diseases of medical progress, Ed. Ch. Thomas, Springfield, Illinois, S.U.A., 1959.
22. Nicolau C. T., Apăteanu V., Nicoară S., Grigoriu G. — *Med. interna* (*Buc.*), 1960, vol. 3, p. 321.
23. Nicolau C. T., Apăteanu V., nicoară S., Grigoriu G., Gigotti Fl., Raduleanu St. — *Med. interna* (*Buc.*), 1961, vol. 10, p. 1 431.
24. Perrault M., Kirsch F. — *Thérapie*, 1963, vol. 10, p. 1, 1299.
25. Perrault M., Kirsch F., Labbé G. — *Thérapie*, 1963, vol. 18, p. 825.
26. Popper E. — Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions, Ed. Benno Schwabe, 1962.
27. Silver R. T. — *Blood*, 1964, vol. 23, p. 341.

Scanned with OKEN Scanner

STRUCTURĂ CHIMICĂ ŞI ACTIVITATE FARMACODINAMICĂ

Conf. Carli Marcu

Progresele realizate în cunoaşterea proceselor biofizice şi biochimice care stau la baza fiziopatologiei au înlesnit farmacologilor şi chimiştilor să descopere un număr apreciabil de substanţe deosebit de active. Tehnicile moderne de cercetare farmacodinamică au permis găsirea de noi clase de substanţe cu activitate puternică chiar şi asupra unor procese patologice, în care cunoştinţele noastre sînt încă deficitare (psihotrope, antiinflamatoare etc.). Toate acestea au creat posibilitatea ca terapeutica să nu se limiteze la „20 de medicamente", ca acum 30—40 de ani, ci să poată întrebuinţa cîteva sute de substanţe foarte active.

În acelaşi timp, un medicament este în scurt timp depăşit de produse mai active, aşa încît astăzi, cu foarte rare excepţii, vieţuirea unui medicament nou este apreciată la 3—5 ani. Acest fapt ridică numeroase probleme clinicianului, în legătură cu urmărirea medicamentului, cu aprecierea eficacităţii sale clinice şi mai ales a tulburărilor secundare pe care le poate provoca.

Devine din ce în ce mai necesară însuşirea bazelor farmacodinamice generale, mai ales pentru aplicarea în practică a medicamentelor noi, clinicianul trebuind să facă un efort deosebit pentru a recunoaşte, în primul rînd, ce e nou în medicaţia modernă, adică ce constituie, într-adevăr, un progres şi ce este numai o „parafrazare" a unei substanţe pe care o utilizează de mai mult timp. Nu este vorba aici numai de denumirea preparatelor (de pildă, meprobamatul este cunoscut cel puţin sub 60 de denumiri, în funcţie de ţări şi case producătoare), ci şi de „variaţii pe aceeaşi temă", pe care sinteza chimică le execută astăzi într-o gamă infinită. De aici folosul cunoaşterii structurilor cu

activitate stabilită care va da astfel medicului posibilitatea să compare utilitatea unui nou preparat cu a altuia mai vechi (eficacitate mai mare, toxicitate mai scăzută, indicaţie specială etc.), ca şi baza aprecierii ştiinţifice a valorii terapeutice a medicamentelor noi.

Cînd ne referim la bazele farmacodinamice ale terapeuticii, înţelegem prin aceasta un lanţ de procese ale relaţiei dintre agentul extern — medicament — şi organism, proces care determină activitatea sa (8). În acest sens se cuprind în bazele farmacodinamice ale terapeuticii :

1. Proprietăţile medicamentului : structura sa, proprietăţile sale fizico-chimice de care depind şi următoarele :

2. Concentraţia medicamentului în biofază, adică distribuţia sa în organism în urma absorbţiei, transportului, metabolizării şi eliminării (viteza de eliminare). Concentraţia variază în strînsă legătură cu doza administrată, dar şi cu prezenţa altor substanţe, dînd loc la antagonisme şi sinergisme (aditiv, de potenţare etc.).

3. Mecanismul de acţiune a medicamentului ; locul şi modul de acţiune.

4. Aprecierea farmacologică a eficacităţii la animal şi apoi la om.

5. Variabilitatea răspunsului organismului, care poate ţine de factori comuni, de pildă vîrstă, greutate, sex etc. sau de factori individuali genetici sau dobîndiţi (toleranţă sau sensibilitate).

6. Efectele secundare nedorite şi intoxicaţia acută şi cronică.

Elementul principal care determină acţiunea medicamentului este, desigur, *structura sa chimică*, de care depind proprietăţile sale fizico-chimice şi deci activitatea biologică (8). Pentru a putea acţiona, medicamentul trebuie să ajungă la locul de acţiune, adică la receptorii farmacofori. Trebuie deci să se absoarbă (să treacă barierele celulare de la nivelul unde substanţa a fost administrată), să fie transportat (deci să se solve în lichidele organismului), să pătrundă la nivelul celulelor efectoare. După distribuire, suferă sau nu o metabolizare şi apoi este eliminat (fig. 1).

Pentru a traversa barierele organismului (celulele mucoasei digestive, ale ţesutului subcutanat, muscular etc.), substanţa trebuie să străbată membranele celulare care au caracter lipidic, adică să fie *lipofilă*. Dar, moleculele mici, hidrofile, neutre, de tipul alcoolului, trec prin porii membranelor.

Pentru a fi transportată şi distribuită, substanţa trebuie să se solve într-un anumit grad în apa din care sînt formate umorile, adică să aibă un grad de *hidrofilie*.

Scanned with OKEN Scanner

Între hidrofilie şi lipofilie există întotdeauna un anumit raport, şi anume : cînd creşte una, scade cealaltă. Pentru medicament este necesară o anumită valoare a acestui raport (între aceste solubilităţi), deoarece coeficientul de hidro- şi liposolubilitate condiţionează traversarea barierelor biofizice, transportul, cinetica concentraţiei în diferite regiuni, eventuala depozitare, joacă rol în biotransformări şi eliminare.

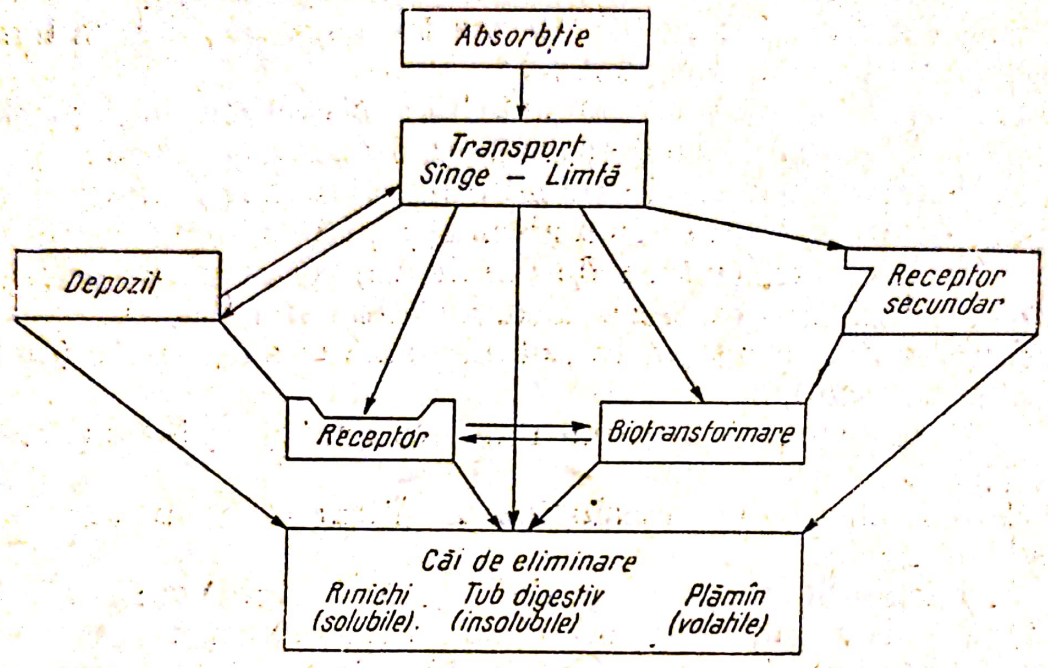


Fig. 1. — Căile medicamentului în organism.

Un rol asemănător îl joacă şi variaţia *constantei de disociere* (pK) (18). Majoritatea medicamentelor sînt corpi fie acizi, fie bazici, al căror pK este unul din factorii determinanţi ai ionizării medicamentului. În funcţie de pH-ul mediului respectiv, baza sau acidul, conform pK-ului lor, se vor ioniza şi acest lucru va influenţa şi solubilitatea lor în apă sau lipide ; astfel, acizii slabi se absorb la un pH acid, iar bazele slabe la un pH ridicat ; la nivelul rinichiului reabsorbţia bazelor slabe (de către celulele tubilor) va fi accentuată de un pH ridicat şi, dimpotrivă, diminuată de un pH acid (adică excreţia lor este favorizată de un pH coborît şi invers). Baze puternice, ca de pildă adrenalina (pK = 10,23), tubocurarina, unii metoni se ionizează complet şi la nivelul stomacului (pH = 1), şi la nivelul porţiunii superioare a intestinului subţire (pH = 5,3) ; creşterea ionizării duce la creşterea hidrofiliei lor, deci sînt lipofobe, ceea ce le va împiedica să străbată pereţii intestinului. De aceea ele nu vor putea fi active, dacă sînt administrate pe cale digestivă. De asemenea, pătrunse pe cale parenterală în mediul

Scanned with OKEN Scanner

intern, ele nu vor putea străbate bariera hematoencefalică şi, deci, vor acţiona mai ales la periferie.

O bază slabă ca, de exemplu, teofilina (pK = 0,7) va fi ionizată în stomac, dar nu şi în intestin şi mai ales nu în plasmă; de aceea se resoarbe bine şi va pătrunde şi la nivelul sistemului nervos central. Baze slabe ca mecamilamina, pempidina se resorb rapid. Baze terţiare slabe sînt şi atropina, scopolamina; aşadar, se resorb şi vor avea efecte asupra sistemului nervos central. Nu acelaşi lucru se întîmplă cu metilatropina (Eumidrin), butilscopolamina (Scobutil), probantinul, care, avînd o ionizare puternică, nu vor pătrunde în sistemul nervos sau vor pătrunde greu şi acţiunea lor va fi predominant periferică (de unde şi avantajele utilizării lor). Dimpotrivă, un acid slab, ca fenolul, cu pK = 9,9, adică ridicat, nu este practic ionizat la pH-urile din organism, ceea ce diminuează solubilitatea în apă şi o creşte pe cea în lipide; creşte deci absorbţia sa, creşte trecerea prin membranele lipidice sau concentrarea în ţesuturile grase (de aceea fenolul se resoarbe şi prin tegumente). Un acid mai activ, ca acidul salicilic (pK = 3), se va ioniza însă puternic şi în intestin, şi în plasmă şi, ca urmare, absorbţia şi activitatea sa vor avea un sediu anumit. Acizii şi bazele puternice, intrînd greu în celulele ţesuturilor, sînt mai greu metabolizate (enzimele din plasmă vor acţiona însă asupra lor). De asemenea este rapidă şi eliminarea lor, căci celulele tubilor renali le retroresorb cu multă greutate; ele rîmîn deci în urină (13).

Şi alte proprietăţi fizice sau, mai precis, fizico-chimice ale moleculelor medicamentului sînt de mare importanţă pentru activitatea lui, ca de pildă *absorbţia*, *puterea de oxidoreducere* etc.

Proprietăţile chimice propriu-zise ale moleculei, ca reactivitatea chimică, forma, mărimea şi dispoziţia stereochimică, existenţa şi dispoziţia grupărilor funcţionale, sînt capitale pentru fixarea pe receptorii farmacofori. Structura funcţională a unei molecule active, relaţia dintre structura chimică şi activitatea biologică, recte farmacodinamică, trebuie înţelese, azi, în sensul determinării tuturor acestor proprietăţi. Acest capitol nou al farmacologiei şi biochimiei poartă denumirea de biochemomorfologie.

În primul rînd, este vorba de *structura spaţială tridimensională* a moleculelor. Ipoteza receptorilor celulari, emisă încă din 1909 de Erlich şi care nu a fost verificată practic decît în 1960, prin izolarea *in vitro* a unui receptor efectiv (receptorul proteină-acetilcolinic), include existenţa specificităţii structurale a substanţelor active, în sensul unei structuri complementare. Stereochimia ajută la lămurirea activităţii diferenţiate cantitativ a izomerilor asupra substratelor biologice; trebuie

Scanned with OKEN Scanner

să se țină seama și de modificările dimensionale ale grupărilor anionice sau cationice din molecule și de numărul de atomi care separă aceste grupări, care dau o anume configurație sterică și electronică moleculelor (3).

Se numesc stereoizomeri substanțele care diferă în structura lor numai prin aranjamentul în spațiu al unor grupări func-

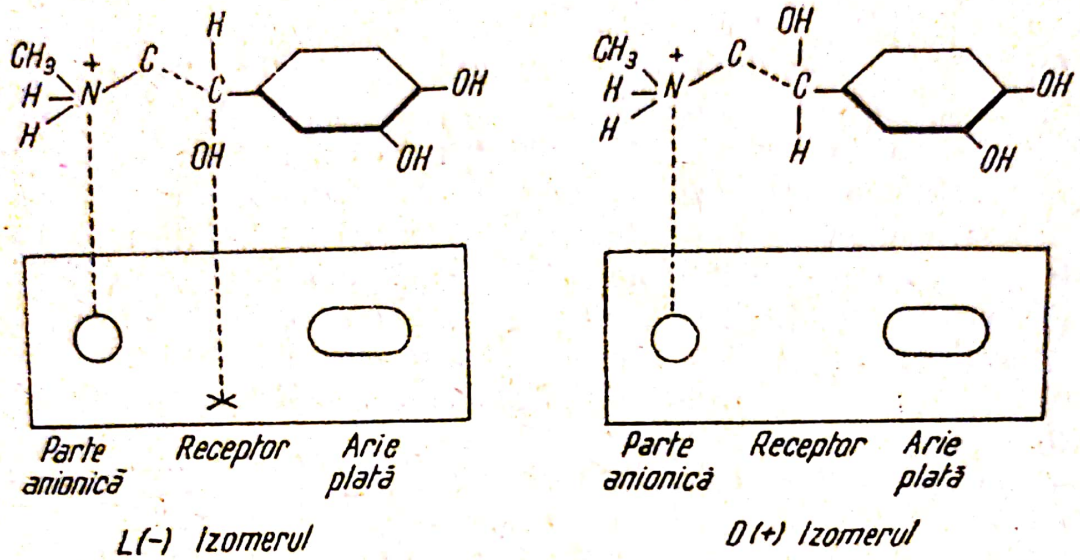


Fig. 2. — Orientarea *L* și *D* a adrenalinei la suprafața receptorului (după A. H. Beckett, 1960).

ționale (15). Ei pot fi izomeri optici (dextrogiri și levogiri), cînd aranjarea unor atomi sau a unui grup este astfel orientată, încît izomerul reprezintă imaginea în oglindă a celuilalt (în raport cu un atom de C asimetric), sau izomeri geometrici, cînd aranjarea spațială este diferită (în legătură cu un ciclu sau o dublă legătură) (cis-trans) (1). Izomerii au o mare importanță în bioactivitatea substanțelor chimice. Deși în formula de structură se înfățișează aparent cu o imagine identică, în realitate se deosebesc foarte mult în activitatea lor biologică. Astfel, proteinele membranelor celulare formate dintr-un complex lipoproteic, prin amplasamentele lor asimetrice, controlează stereochimic legarea sau penetrarea medicamentului. De pildă, în cazul izomeriei optice, adrenalina sub formă (+) (dextrogiră)[1] sau (—) (levogiră) are o activitate deosebită asupra tensiunii arteriale. Cea dextrogiră pare inactivă (vezi mai departe), cea levogiră este puternic activă. În fig. 2 este schematizată această diferență.

[1] Deoarece notarea prin *d* și *l* confundă sensul rotației optice (dextrogir sau levogir) cu configurația (seria sterică convențională), astăzi se notează sensul rotației optice cu (+) pentru dextrogir și cu (—) pentru levogir, iar configurația cu (*D*) și (*L*). Corpii racemici sînt notați cu (±) sau *DL*.

Scanned with OKEN Scanner

Easson şi Stedeman consideră că numai (—) izomerul (levogir) vine în contact complet cu receptorul; pentru a obţine o activitate maximă asupra tensiunii arteriale sînt necesare centrul bazic, ciclul fenil şi grupul alcoolic hidroxilic. Acelaşi lucru este valabil pentru nenumăraţi corpi cu activitate biologică. De pildă, se ştie că alcaloizii pe bază de acid lisergic din secara cornută sînt activi numai sub formă levogiră. Această izomerie optică este foarte importantă pentru întreaga activitate farmacodinamică şi, în general, în biochimie. De exemplu, în clasa simpaticomimeticelor (—) efedrina (levogiră) este de 3 ori mai activă decît (+) efedrina (dextrogiră); în acelaşi timp, însă, (+) metamfetamina (Pervitin) (dextrogiră) este de 5 ori mai activă decît derivatul levogir (astfel că nu se poate stabili o lege generală, deşi în mare se poate afirma că izomerii (—) levogiri sînt, de obicei, cei activi (de pildă, cazul aminoacizilor). Amestecul de izomeri, racematul, prezintă, de obicei, o activitate de 50% faţă de izomerul activ; astfel, atropina, care este un racemat DL — hiosciamină, este mai puţin activă decît (—) hiosciamina şi mai activă decît (+) hiosciamina.

În moleculele ciclice de tipul ciclohexanolului, intervine încă un tip de conformaţie structurală izomerică (fig. 3), aranjarea în spaţiu, reprezentată prin aşa-numitele forme „în scaun" şi „în baie" (15).

Izomerii aceştia au putut fi izolaţi la compuşii biciclici, ca, de pildă, decalina (decahidro-naftalina), unele sub forma trans —, altele ca cis-decalina. Stabilitatea lor este diferită. Aceste structuri sînt curent întîlnite, de pildă la steroizi, dînd posibilitate largă formării de tipuri izomerice (epimeri), ceea ce are ca urmare o largă gamă de efecte biologice (astfel, au structură steroidică un şir de hormoni corticosuprarenali, gonadotropi, apoi geninele glucozidelor tonicardiace, vitaminele din grupul D, sărurile biliare, precum şi alţi derivaţi ai colesterolului, toate molecule cu activitate puternică, dar foarte deosebită).

Dar inactivitatea formei dextrogire a adrenalinei este numai aparentă. Încă din 1909, Abderhalden şi Slavu (1) au arătat, experimental, că administrarea (+) adrenalinei împiedică acţiunea letală a dozelor toxice de (—) adrenalină, cu alte cuvinte există o *afinitate* pentru receptor a ambilor izomeri. Trebuie să deosebim, de acord cu Arïens, *afinitatea* pentru receptor de ceea ce Arïens denumeşte *activitate intrinsecă* a unei molecule, adică, prin îmbinarea cu receptorul, drogul are şi capacitatea de a provoca un stimul (2).

În cazul adrenalinei dextrogire, aceasta are afinitate pentru receptor, dar nu are *activitate intrinsecă*. Adrenalina levogiră are atît *afinitate*, cît şi *activitate intrinsecă*.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste condiţii D (+) adrenalina se fixează pe receptor şi împiedică L (—) adrenalina să-şi exercite activitatea. Ea este în acest caz un inhibitor sau, cum se exprimă Arïens (2), substanţele care posedă afinitate numai pentru un anume receptor sînt inhibitori competitivi ai substanţei active, cu aceeaşi structură

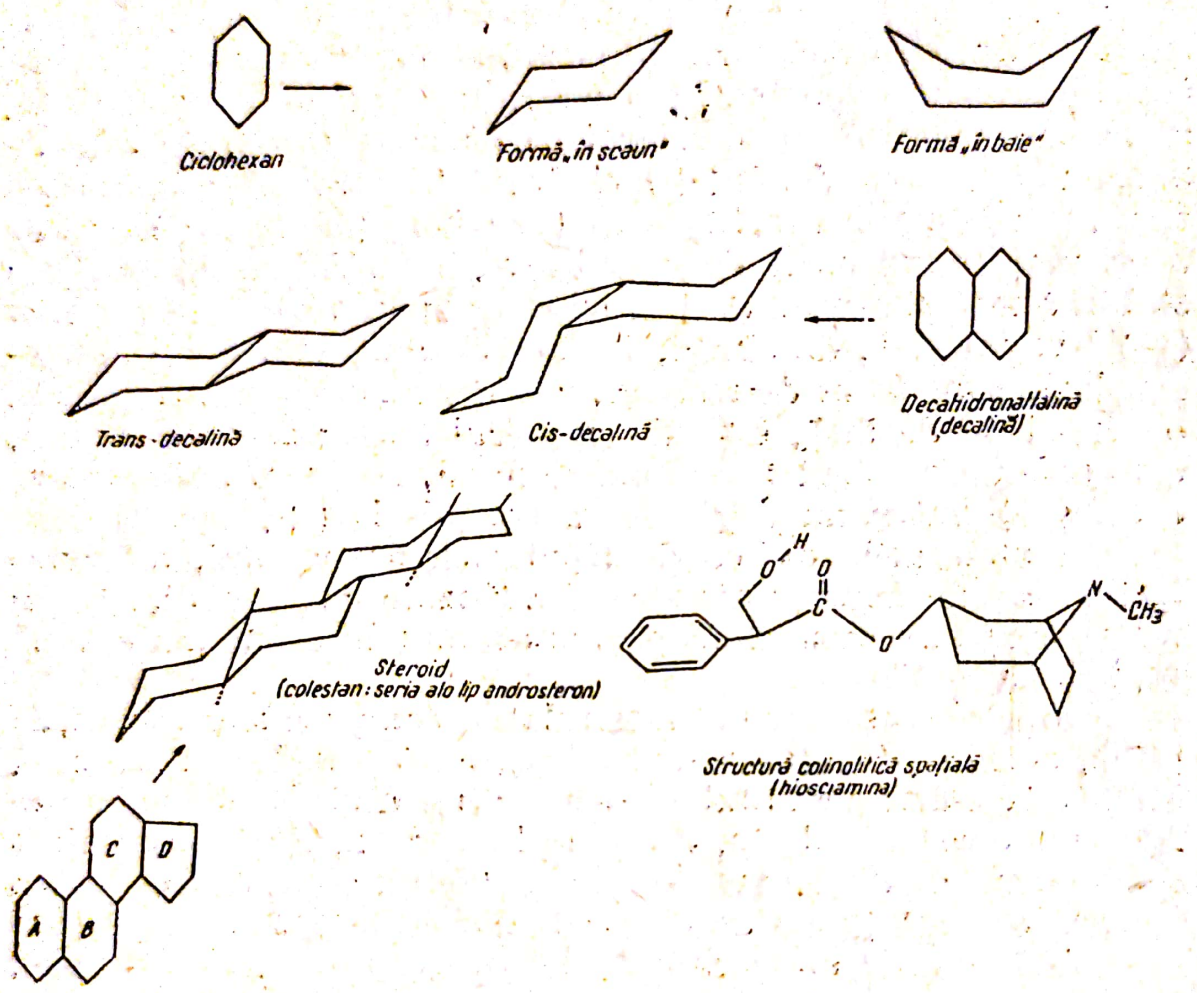


Fig. 3. — Conformaţii structurale stereoizomerice.

chimică de clasă. Ei sînt antagonişti, în raport cu antagonistul care are şi activitate intrinsecă, pe lîngă afinitate. Această relaţie dintre structură şi acţiune se observă net în seriile omologe de substanţe. Dacă se înlocuieşte, de pildă, H de la azotul noradrenalinei cu 1 sau 2, 3, 4, 5 etc. carboni (lanţuri de metil, etil, propil, butil sau fenil etc.), se observă că primii trei, posedînd şi afinitate şi activitate intrinsecă, au efecte simpaticomimetice (în grade descrescînde), pe cînd de la butil mai departe se păstrează numai afinitatea şi prin aceasta devin simpaticolitice (crescînd pînă la o anumită limită). Teoretic, acest lucru se poate calcula, pentru serii omologe, cu ajutorul legii maselor şi rezultatele concordă cu cele obţinute experimental (9).

Scanned with OKEN Scanner

Dar efectele biologice ale unei molecule sînt rezultatul întregii activităţi a moleculei ; de aceea, trebuie să se ţină seama şi de *grupările chimice funcţionale*, deoarece şi ele intervin în corelaţia dintre structură şi activitate. Ele sînt esenţiale pentru manifestarea unui anumit tip de activitate biologică, probabil datorită aranjamentului stereochimic. De asemenea, ele exercită efecte caracteristice asupra intensităţii activităţii biologice într-o clasă de substanţe (cu un acelaşi tip de moleculă) ; de pildă, este binecunoscută variaţia activităţii penicilinelor în urma modificărilor lanţului lateral etc. Ele influenţează puternic efectele electronice. Aşa, de pildă, în sistemele conjugate — cum sînt compuşii aromatici — joacă un rol important efectele electronice speciale, de tipul rezonanţei. Substituenţii de tip hidroxil, amino, alcoxil, sînt îndeobşte atrăgători de electroni ; aceste efecte pot fi însă inversate prin efectele de rezonanţă (cînd substituirile au loc în orto- sau para- faţă de funcţiile influenţate de ei din inelul aromatic) (Bloom şi Laubach) (5).

Or, funcţiile nitro-, carbonil-, ciano- capătă proprietăţi mult mai intense prin participarea lor în rezonanţă (atrag şi mai puternic electronii).

Printre aceste grupări funcţionale trebuie să amintim grupările hidroxilice (-OH), carboxilice (-COOH), tiolice (- SH), grupările bazice (de tipul aminelor), halogenii şi sulfurile, grupările alchil, gruparea acidă sulfonică, legăturile nesaturate etc.

Gruparea carboxilică, -COOH, solubilizantă, modifică profund proprietăţile fizico-chimice ale moleculelor biologice active şi, prin aceasta, efectele lor, probabil pentru că esterii trec mai uşor prin unele membrane. Ca o caracteristică a influenţei grupării carboxilice, citãm comportarea *in vivo* a compuşilor care o conţin ; absorbţia şi excreţia lor sînt accelerate. Aşa s-ar putea explica faptul că izomerii acidului aminobenzoic sînt relativ lipsiţi de toxicitate, faţă de toxicitatea accentuată a substanţei de bază din care provin — anilina.

O clasă specială a derivaţilor carboxilici sînt amidele care au activitate biologică intensă. Gruparea (-CONH) constituie, de altfel, veriga structurilor proteice. De aceea, probabil, şi corpii care conţin această grupare interferează cu sistemul legăturilor de hidrogen, din lanţurile proteice ; exemplificăm menţionînd efectul denaturant asupra unor proteine al ureei şi al acetamidei.

Grupările bazice, ca şi grupările acide, sînt polare, determinînd unele caractere chimice ale moleculelor. Numeroşi corpi cu activitate biologică conţin un centru bazic, cum este de pildă la antimalarice, la alcaloizi etc. Introducerea unei grupări bazice, a grupării amină, dă naştere la corpi cu un efect biologic accen-

Scanned with OKEN Scanner

tuat. De pildă de la metan→metilamina (cu miros pătrunzător), de la acidul benzoic→acidul p-aminobenzoic (vitamină), de la benzoatul de etil→etil p-aminobenzoatul (anestezic local) etc.

Grupările bazice fac unele molecule mai active faţă de acizii nucleici. Ele reacţionează cu grupările acide ale proteinelor (de pildă coloranţii) şi, probabil, din acest motiv interferează cu sistemele enzimatice.

Hidroxilii, grupările -OH alcoolice sau fenolice, influenţează intensitatea activităţii biologice a moleculelor, în funcţie de complexitatea lor. La moleculele relativ simple, cum sînt hidrocarburile, hidroxidul accentuează fie trecerea lor în stare lichidă, fie solubilitatea lor în apă. De la etan, care este gaz, derivă alcoolul etilic şi etilenglicolul, ambele lichide; de la benzen, insolubil în apă, fenolul. Moleculele complexe mai solubile, care conţin mai multe grupări polare, nu sînt mult influenţate prin introducerea hidroxilului, cu excepţia acelora în care acesta ocupă o poziţie critică pentru funcţia sa biochimică. În cazul etiltrimetilamoniului, rezultă hidroxietiltrimetilamoniul (colina), cu o acţiune profund modificată.

De altfel, prezenţa hidroxilului alcoolic dă naştere la alte modificări biologice, în comparaţie cu hidroxilul fenolic. Prin caracterul său acid, OH-ul fenolic se combină cu grupările bazice ale proteinelor şi de aceea corpii care îl conţin au acţiune toxică: sînt corpi bactericizi, fungicide sau insecticide.

Dacă în moleculele naturale se înlocuieşte hidroxilul cu diferite grupări, ele pot da antagonişti metabolici ai acestora; pterinele, prin modificare, dau, de pildă, aminopterine (anticanceroase), purinele sau acidul pantotenic, prin înlocuirea -OH, dau, de asemenea, antagonişti metabolici.

Tiolul, gruparea -SH, are efecte polare paralele cu ale hidroxililor. Prin semnificaţia specială pe care o au în moleculele fiziologic active măresc reactivitatea chimică a corpilor care le conţin. Prin oxidare vor interfera (reversibil) în sistemele redox ale organismului; de asemenea, au efecte activatoare asupra unor enzime proteolitice care conţin legături disulfidice şi care pot funcţiona numai cînd aceste legături sînt transformate în -SH. Se combină cu metalele grele, ceea ce a permis sinteza unor antidoturi (pentru intoxicaţiile cu As, Hg etc.); moleculele cu grupări -SH se pot ataşa de corpi cu anumite legături nesaturate, de exemplu unele cetone, lactone, chinone etc., dînd naştere la activitate fungicidă, tireostatică etc.

Halogenii modifică, în grade diferite, bioactivitatea moleculelor; uneori, fiind relativ inerţi din punct de vedere chimic, schimbă numai proprietăţile fizice ale moleculei, care devine activă pe această cale; exemplul tipic îl constituie clasa narco-

Scanned with OKEN Scanner

ticelor : cloroformul are 3 atomi de Cl : fluotanul, 3 atomi de Fl, 1 Cl şi 1 Br ; tricloretilena, 3 atomi de Cl etc. În anumite molecule active, halogenii măresc însă activitatea biologică a acestora. Fenolii cloraţi sînt bactericizi mai activi ; influenţa central nervoasă a unor fenotiazine creşte prin alăturarea unui atom de clor într-o anumită poziţie sterică (clorpromazină) (16). Se poate întîmpla ca derivatul clorat să devină antagonist, ca în cazul metilnaftochinonei (grupul vitaminelor K), unde clornaftochinona este antagonizată. În sfîrşit, introduşi în molecule organice, halogenii pot fi priviţi ca echivalenţi organici ai derivaţilor organici ai halogenilor, pe care îi eliberează *in vivo* : este cazul unor insecticide, al antisepticelor cloromidice (tip cloramină T), al diisopropil-fluoro-fosaţilor (anticolinesterazice). În aceste cazuri, atomii de halogen sînt chimic reactivi.

Gruparea sulfonică (SO_3H), puternic acidă, măreşte solubilitatea moleculei şi, prin aceasta, îi schimbă caracterele fizico-chimice, grăbind mai ales eliminarea ei din organism. În general, acizii sulfonici nu sînt bioactivi, probabil pentru că se ionizează puternic. Dar ei pot deveni antagonişti, prin substituiri ale carboxililor din corpii naturali.

Grupările alchilice pot modifica proprietăţile fizice ale unor molecule organice : alungirea lanţului lateral măreşte uneori efectele, în anumite limite. La omologii sărurilor cuaternare de tipul $(CH_3)_3\overset{+}{N}$-R cînd R = CH_3 sau C_2H_5 etc. Activitatea asupra sistemului nervos creşte pînă la R = C_4H_9, pentru ca apoi să diminueze ; dar începe să apară o nouă acţiune, inexistentă în cazul moleculelor cu alchili scurţi, acţiune tensioactivă cu efecte antiseptice puternice, avînd maximul între C_{12} şi C_{16} (detergenţii).

Dacă acţiunea biologică depinde de proprietăţile fizice ale moleculei (solubilitate, difuzibilitate, tensioactivitate), natura grupării alchilice influenţează efectiv activitatea biologică. Acest lucru reiese din exemplul de mai sus, ca şi în cazul unor fungicide fenolice, al clasei anestezicelor, al unor insecticide de tipul alchil-tiocianaţilor etc.

La grupările alchilice trebuie să luăm în considerare şi faptul că, adeseori, lanţuri cu lungime medie prin configuraţia lor spaţială pot să aibă structuri apropiate de cicluri (mai ales hexagonale) şi, prin aceasta, să înlesnească chiar transformarea lor în organism în cicluri sau să adere de receptorii care, de obicei, au afinitate pentru aceste cicluri (vezi grupul sterolic şi estrogenul sintetic) (fig. 4).

Cuaternarizarea produce modificări diverse cum este, de exemplu, cazul sărurilor „onium" ca amonium, fosfonium, arso-

Scanned with OKEN Scanner

nium. Sărurile cuaternare de amoniu naturale sînt puternic active: colina, acetilcolina, aneurina etc.

Cuaternarizarea aminelor terţiare poate avea un pronunţat efect biologic, de exemplu: trietilamina inactivă→tetraetil-

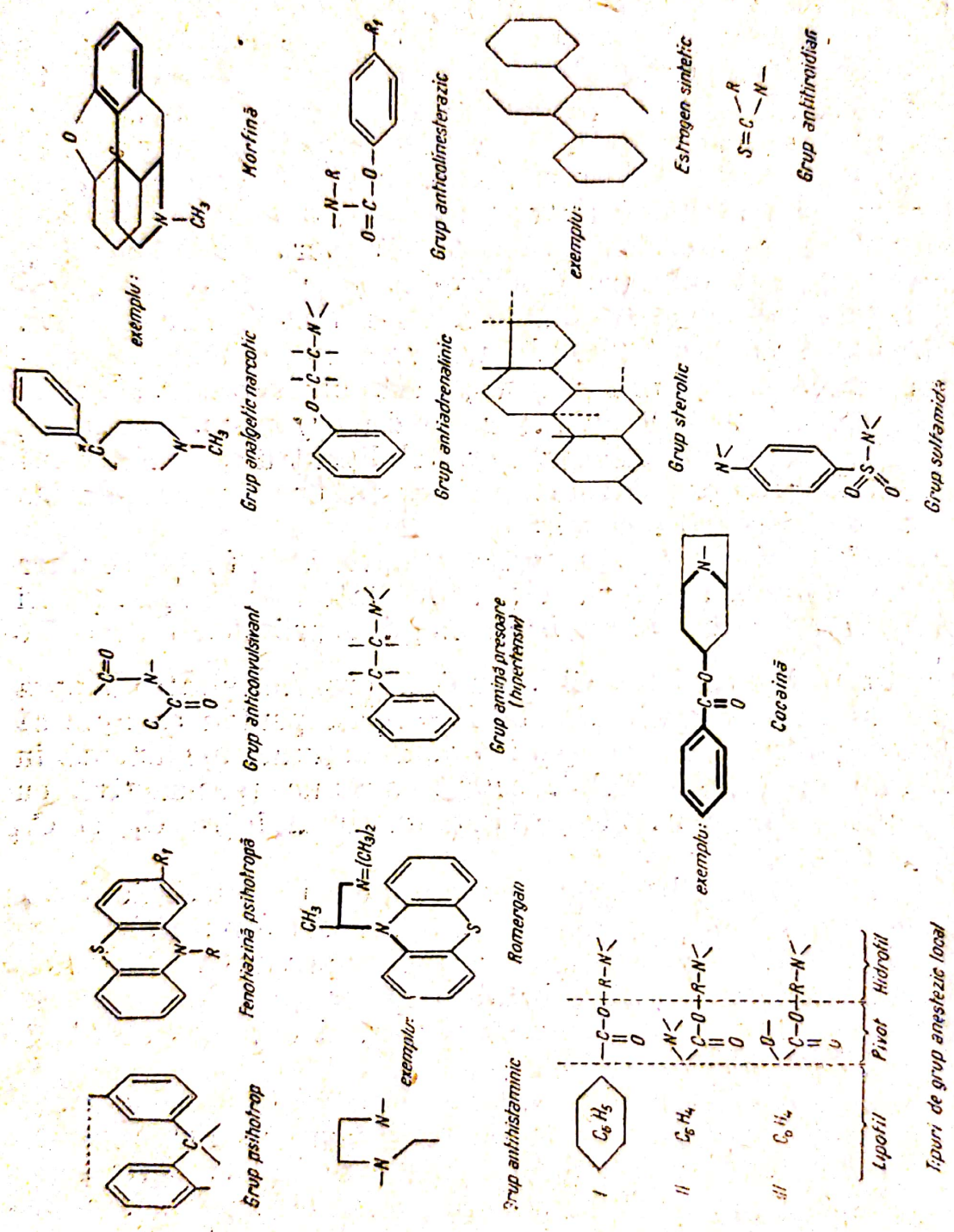


Fig. 4. — Structuri farmacodinamic active.

amoniu (TEA), ganglioplegic foarte activ, sau poate determina dispariţia efectului cu apariţia altuia, de exemplu cuaternarizarea chininei duce la dispariţia activităţii antimalarice şi apar efecte de tip curarizant.

Modificări de activitate produce şi *eterificarea* (mai ales prin perechea de electroni solitari ai oxigenului de legătură, care conferă moleculei proprietăţi polare); *nesaturarea* modifică proprietăţile biofizice; *dintre amine* cele primare sînt mai active biologic decît cele secundare, iar acestea, decît cele terţiare; diaminele sînt mai active decît monoaminele; acilarea grupărilor aminice face să dispară acţiunea biologică a substanţei.

Ţinînd seama de configuraţia electronică a grupărilor funcţionale, pot exista corpi cu acţiune asupra aceluiaşi substrat; astfel sînt *izosterii* (elemente chimice cu configuraţie electronică vecină, adică cu acelaşi număr şi aceeaşi ordine de electroni periferici); un grup de izosteri este următorul: -S-; -O-; -NH-; $-CH_2-$; -CH = CH- sau un altul: -Fl; -OH; $-NH_2$; $-CH_3$. Aplicînd izosteria în clasa anestezicelor locale, se obţin alţi corpi anestezici, sau, în alte cazuri, cu efecte antagoniste.

O situaţie asemănătoare se realizează şi prin vinilogie [intercalare de vinili $(-CH=CH-)_n$ în lanţuri sau cicluri aromatice]; de pildă naftocaina este vinilogul procainei.

*

Toate aceste date arată *importanţa relaţiilor dintre structură şi activitatea biologică a medicamentelor*. Variaţii adeseori minime, modificînd relaţiile interatomice şi raporturile de atracţie şi respingere electronice din moleculă şi faţă de substratul biologic (receptoric), dau corpi noi care pot avea activităţi asemănătoare, pot fi antagonişti competitivi sau chiar lipsiţi de activitate. În acest sens trebuie să înţelegem existenţa unor structuri active, ca cele din fig. 4.

De asemenea relaţiile dintre structura chimică şi activitatea farmacodinamică nu se referă decît la efecte comparabile, adică la efecte induse pe receptor de acelaşi tip. Nu se poate face o relaţie între substanţe care acţionează asupra unor funcţii diferite de atac, pentru a da naştere unei aceleiaşi acţiuni farmacodinamice. Astfel, obţinem vasodilataţie, atît prin acţiunea asupra fibrei musculare vasculare (nitraţi sau papaverină), cît şi prin acţiunea ganglioplegicelor la nivelul ganglionilor vegetativi sau al unor parasimpaticomimetice care acţionează la nivelul terminaţiilor vagale.

Structura moleculelor medicamentului influenţează nu numai absorbţia şi eliminarea şi deci concentrarea şi acţiunea lor în organism, aşa cum s-a arătat în parte mai sus, dar joacă un rol deosebit şi în metabolizarea lor, în transformările pe care le suferă în organism. Prin aceste transformări (vezi fig.

Scanned with OKEN Scanner

5) ele sînt, în cea mai mare parte, detoxificate, iar în mai mică măsură unele sînt activate. Conjugările, de pildă, maschează grupările polare şi, prin aceasta, inactivează medicamentul, îi grăbeşte excreţia. Prin oxidare, acidul salicilic devine acid gentisic activ, morfina este detoxificată prin dezalchilare (normorfină), devenind inactivă ş.a.m.d.

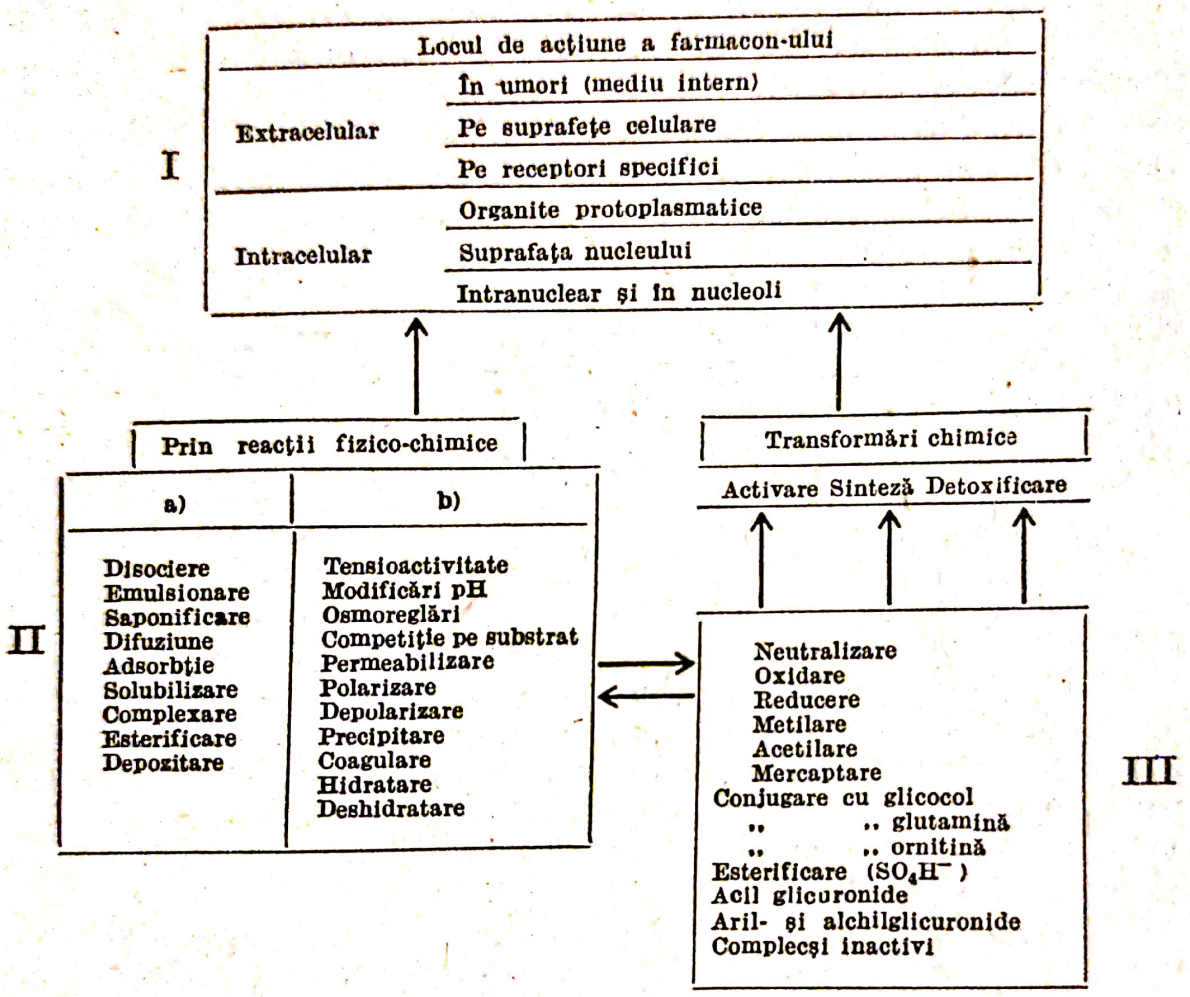


Fig. 5 — Schemă: locul de acţiune *(I)*, mecanismele biofizice şi biochimice *(II)* şi transformările *(III)* substanţelor medicamentoase.

★

Cunoaşterea amănunţită a relaţiilor dintre structura chimică, înţeleasă în sensul larg al noţiunii (totalul proprietăţilor fizice şi chimice), şi activitate ne va da posibilitatea să înţelegem influenţa medicamentelor asupra organismului. Dar intervin alţi factori deosebit de importanţi pentru eficacitatea terapeutică, cum sînt marea variabilitate a răspunsurilor materiei vii, ca şi raportul dintre doză şi efect.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre aceste probleme atît de importante vom prezenta, foarte rezumativ, un aspect care interesează îndeaproape pe clinicieni, şi anume aspectul probabilistic, statistic.

Care este criteriul obiectiv de apreciere a eficacităţii unui medicament? Prin observaţia clinică, datele de laborator etc. căpătăm numai o anumită impresie generală care, considerată izolat, poate fi însă şi eronată. În clinică apar şi alte numeroase probleme cu privire la medicament. Astfel, trebuie să cunoaştem doza medie eficace pentru un medicament nou, care sînt limitele acestei medii sau care este eficacitatea terapeutică reală a medicamentului (raportată la placebos)[1] (11). Alteori, este necesar să cunoaştem raportul eficacităţii a două medicamente cu acţiune de acelaşi tip sau utilitatea unor asocieri de medicamente etc. Pentru a putea urmări cît mai obiectiv toate aceste aspecte, se cer, în afara datelor clinice şi de laborator, absolut necesare, şi criterii precise, măsurabile pe un număr cît mai mare de bolnavi.

Reactivitatea complexă a organismelor vii, în particular aceea a omului, face ca rezultatele individuale să fie, de cele mai multe ori, variate. De aceea, împreună, şi numai împreună cu rezultatele calitative clinice, este necesară, mai ales pentru valorificarea lor prin generalizare, o *interpretare statistică*.

Urmărind valorile individuale obţinute, observăm că în variabilitatea lor există o repartizare în jurul unei valori medii. Aceasta apare cu atît mai evident, cu cît se cercetează un număr mai mare de cazuri. Dacă înscriem, grafic, toate valorile individuale, curba obţinută se apropie de o distribuţie simetrică ideală, în jurul mediei, curbă cunoscută sub denumirea de curba Gauss.

Pe această curbă ideală, ordonata reprezintă numărul de cazuri ale fiecărei valori, iar pe abscisă sînt trecute valorile individuale, în raport cu perpendiculara OM care este „modul", „mediană" şi „medie". Modul, pentrucă reprezintă valoarea cea mai frecventă, mediană deoarece valoarea reprezentată

---

[1] Prin *placebos* (din latină: *placere*) se înţelege o substanţă inertă, lipsită în general de activitate farmacodinamică; ea este prezentată şi administrată bolnavului sub o formă identică cu a medicamentului (aspect exterior, gust, miros etc.). Cercetări foarte temeinice au precizat nu numai existenţa unor rezultate favorabile prin placebos, dar chiar apariţia unor tulburări secundare [cel mai frecvent întîlnite sînt: insomnie (23%), cefalee (12%), aptialism (10%), greaţă (8%); uşoare tulburări psihice (6%) dintr-un total de 557 de efecte secundare citate în 11 lucrări (11)]. În afara principalei sale utilizări, şi anume ca martor pentru eficacitatea unui medicament încă necunoscut clinicianului, placebosul este folosit şi pentru a înlocui opiaceele sau alte medicamente care pot da obişnuinţă sau pentru terapia prin sugestie.

de M este aceea care împarte toate valorile individuale în două părţi egale şi medie pentru că reprezintă media aritmetică a acestora. Reiese că la dreapta lui M(MAF) sînt trecute valorile mai mari decît media, iar la stînga lui, cele inferioare.

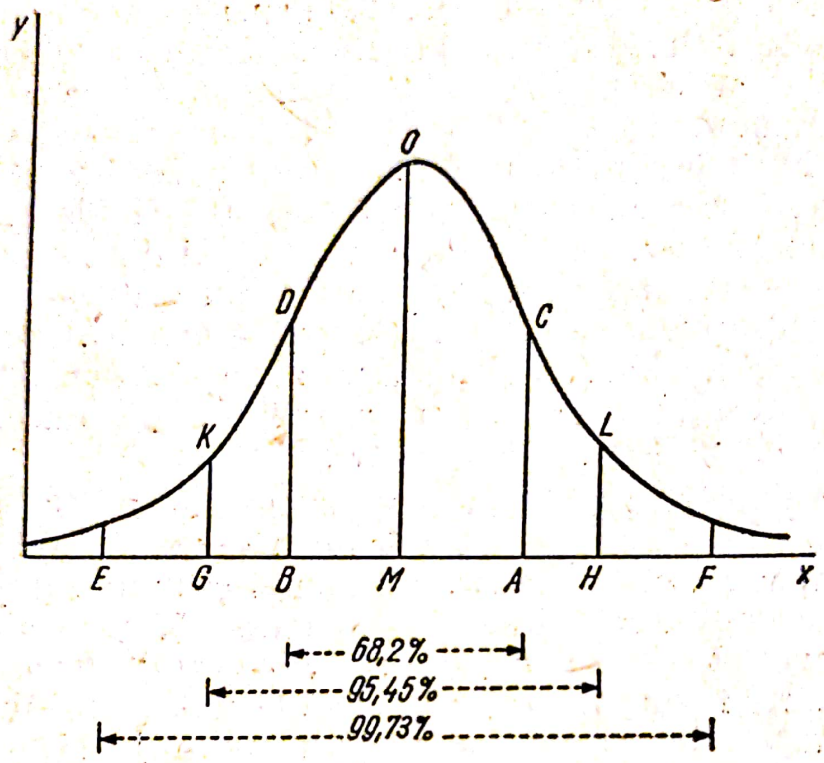


Fig. 6. — Curba Gauss (curba ideală a distribuţiei simetrice, continue).

Această curbă Gauss reprezintă desfăşurarea probabilităţilor fenomenului. Ea ne va fi utilă pentru înţelegerea operaţiunilor statistice folosite în prelucrarea matematică a rezultatelor.

Noţiunile de calcul statistic prezentate aici sînt foarte sumare; de aceea, pentru completare este necesară consultarea monografiilor de specialitate apărute în Editura medicală (14).

Nomenclatură şi simboluri. Principalii termeni şi simboluri sînt trecuţi în tabelul de la p. 49. Cînd se lucrează cu un lot martor sau mai multe loturi de comparaţie, simbolurile acestuia se vor deosebi printr-un apostrof sau oricare alt indice (de pildă: x, x', x'', x''' etc. sau x_a, x_b, x_c etc.).

Grupul de valori individuale poartă numele de şir sau eşantion. Totalitatea valorilor individuale care pot fi teoretic obţinute alcătuieşte o „populaţie"; aşa încît, un eşantion este o parte mai mică sau mai mare dintr-o populaţie.

Nomenclatura usuală	Simbol	Alt simbol
Valoarea individuală	x	
Suma valorilor individuale	$S(x)$	Σ
Media aritmetică	$\bar{x}$	m, Ma
Suma unor valori	S	
Deviaţia-tip (abaterea medie sau standard)	s	σ
Numărul de cazuri cercetate	N	
Eroarea-standard a mediei	$s_{\bar{x}}$	eM
Dispersiunea	s^2	σ^2
Deviaţia-tip a diferenţei mediilor	s_D	

1. *Determinarea mediei aritmetice.* Din pricina marii variabilităţi a materialului biologic, rezultatele obţinute pe mai multe cazuri dau valori deosebite împrăştiate în jurul unei medii. De aceea, este importantă cunoaşterea acestei medii aritmetice. Media va fi cu atît mai probabil justă, cu cît numărul de valori individuale va fi mai mare. Media aritmetică ($\bar{x}$) rezultă din suma (S) tuturor valorilor individuale (x_1, x_2, x_3...), divizată prin numărul cazurilor (N).

$$\text{Deci } \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots x_n}{N} = \frac{S(x)}{N} \qquad (1)$$

2. *Determinarea deviaţiei-tip.* Media aritmetică nu dă însă indicaţii asupra gradului de împrăştiere a valorilor individuale în jurul mediei, limitele în care variază. De aceea, este necesar ca, alături de medie, să exprimăm şi gradul de dispersie a valorilor. Dacă s-ar indica valorile maxime şi minime găsite, s-ar comite o greşeală; în alte eşantioane cu aceeaşi medie aritmetică pot fi alte valori individuale. De aceea, trebuie să folosim o medie a acestei împrăştieri. Cu alte cuvinte, să aflăm deviaţia-tip (sau deviaţia-standard). Ea se notează şi se calculează după formula:

$$s = \pm \sqrt{\frac{S(x - \bar{x})^2}{N - 1}} \qquad (2)$$

Dacă adăugăm acum la media aritmetică şi deviaţia-tip, obţinem o apreciere mult mai concretă a rezultatelor.

$$\bar{x} \pm s \qquad (3)$$

Din calculul probabilităţilor reiese însă că valorile pozitive, ca şi cele negative ale lui s corespund, în graficul curbei Gauss (fig. 4), în punctele A şi B ale abscisei; aici $MA = MB = s$

Scanned with OKEN Scanner

Suprafaţa din curbă, delimitată de cele 2 perpendiculare AC şi BD, ridicate din punctele A şi B şi care este $DOCAB$, reprezintă 68,3% din întreaga suprafaţă acoperită de curbă. Cu alte cuvinte, adăugînd această valoare a lui s cuprindem numai 68% din cazuri (populaţie), deci circa 2 cazuri din 3. Aşadar, prin rezultatul $\bar{x} \pm s$ cuprindem numai 68% din diversele valori individuale care se pot obţine.

Tot din calcule matematice reiese că, dublînd deviaţia-tip, adică luînd $2s$, aceste valori se vor înscrie pe abscisă în punctele H şi G (fig. 4). Suprafaţa care este cuprinsă acum $KOLHG$ (prin perpendicularele HL şi GK) cuprinde 95,5% din totalul suprafeţei înscrise de curbă, ceea ce revine la 21 din 22 de cazuri. Astfel doar sub 5% din cazuri vor avea valori mai mari sau mai mici decît $\bar{x} \pm 2s$. Această probabilitate este satisfăcătoare pentru cercetările medicale. Dacă dorim o precizie mai mare de 99%, atunci putem calcula cu $3s$ (posibilitatea de a greşi numai cu 1% din cazuri), dar este uşor de recunoscut că, cu cît deviaţia-tip va fi mai mare, cu atît rezultatul va fi mai puţin caracteristic. De aceea frecvent se va aprecia rezultatul după :

$$\bar{x} \pm 2s$$

Exemplu : care este media şi deviaţia-tip a unei substanţe antiaritmice (de pildă, procainamida) care opreşte accesul de tahicardie paroxistică, dacă, injectînd lent intravenos, în 10 cazuri au fost utilizate, pentru fiecare caz, următoarele cantităţi : 3, 5, 2, 7, 4, 5, 6, 3, 4, 7 mg/kilocorp ? Avem, deci, un eşantion de 10 cazuri (acesta este foarte mic, faţă de variaţiile mari posibile în cadrul populaţiei). Calcularea se face organizînd materialul după cum urmează :

Valorile individuale x	Deviaţia valorilor faţă de medie $x-\bar{x}$	Pătratul deviaţiilor $(x-\bar{x})^2$
3	−1,6	2,56
5	0,4	0,16
2	−2,6	6,76
7	2,4	5,76
4	−0,6	0,36
5	0,4	0,16
6	1,4	1,96
3	−1,6	2,56
4	−0,6	0,36
7	2,4	5,76

$46 = S(x)$ $\qquad$ $26{,}40 = S(x-\bar{x})^2$

$$\bar{x} = \frac{S(x)}{N} = \frac{46}{10} = 4{,}6$$

Scanned with OKEN Scanner

$$s = \sqrt{\frac{S(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{26{,}40}{9}} = \frac{5{,}14}{3} = 1{,}71$$

Deci, intervalul normal este :

$$\bar{x} + 2\,s = 4{,}6 \pm 2.1{,}71 = 4{,}6 \pm 3{,}42$$

adică 95% din cazuri vor fi cuprinse între 8,02 şi 1,18 mg/kilocorp.

3. *Eroarea-standard a mediei.* Cu cît numărul de cazuri este mai mic, cu atît erorile faţă de medie vor fi mai mari. Dacă am fi cercetat un număr foarte mare de cazuri (pe pildă 1 000), atunci media obţinută ar fi fost mai reală ; adică dacă am continua să-i adăugăm 10—15 cazuri, ea nu va fi simţitor modificată. Să presupunem că repetăm cercetarea de mai multe ori tot pe un număr redus de cazuri şi urmărim mărimea cu care poate varia media la fiecare determinare, adică inexactitatea mediei.

Această valoare este numită eroare-standard a mediei sau eroare medie aritmetică ($s_{\bar{x}}$) ; ea este proporţională cu dispersiunea valorilor care au dus la formarea mediei (deci cu deviaţia-tip) şi invers proporţională cu rădăcina pătrată a numărului de cazuri. Adică :

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \cdot s, \text{ deoarece } cf\ (2)\ s = \sqrt{\frac{S(x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

deci

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{S(x - \bar{x})^2}{N\,(N - 1)}} \qquad (5)$$

La fel ca şi la punctul doi, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ va fi valabilă numai pentru 68% din cazuri pe cînd $\bar{x} \pm 2s_{\bar{x}}$ va cuprinde 95% din cazurile posibile. În exemplul de mai sus $s_{\bar{x}} = 0{,}54$, deci media, împreună cu eroarea-standard, va fi de 4,6 ± 0,54 pentru două cazuri din trei ; sau $4{,}6 \pm 2.0{,}54 = 4{,}6 \pm 1{,}8$, pentru 95% din cazuri (21 cazuri din 22).

4. *Comparaţia a două medii.* De cele mai multe ori, în clinică este necesar să evaluăm activitatea unei substanţe în comparaţie cu aceea a alteia, luată ca referinţă sau ca martor. Alteori, ne propunem să examinăm diferenţa de activitate a două preparate diferite cu aceeaşi acţiune. În aceste cazuri va fi necesar să stabilim dacă rezultatele obţinute la cele 2 eşantioane cercetate diferă printr-o valoare semnificativă sau diferenţa este datorită hazardului, adică fluctuaţiei caracterelor individuale ale cazurilor cercetate.

Scanned with OKEN Scanner

I. Pentru a afla aceasta, ne folosim de coeficientul t. Acesta se obţine împărţind diferenţa celor 2 medii la rădăcina pătrată a sumei pătratelor ambelor erori-standard (însemnată global prin s_D) adică

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D} \tag{6}$$

în care

$$s_D = \sqrt{s_{\bar{x}}^2 + s_{\bar{x}'}^2}$$

iar $\bar{x}$ şi $\bar{x}'$ = mediile celor două eşantioane

deci

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{\sqrt{s_{\bar{x}}^2 + s_{\bar{x}'}^2}} \tag{7}$$

Valoarea t aflată se caută în tabelul de distribuţie a lui t, şi anume pe rîndul care indică gradul de libertate n:

$$n = N + N' - 2 \tag{8}$$

Se citeşte apoi probabilitatea P în capul coloanei unde a fost găsit t (sau cifra cea mai apropiată). În general, conform calculului (şi cum poate fi observat şi din tabelul de distribuţie a lui t), dacă $t > 2$ (adică $\bar{x} - \bar{x}' > 2s_D$), va da o probabilitate P de 0,05 sau mai mică, adică este semnificativă; dacă este peste 2,6, este foarte semnificativă.

Dacă P este 0,05, înseamnă că în 21 din 22 de cazuri (adică 95%) diferenţa este semnificativă; la fel, dacă $P = 0{,}01$, diferenţa va fi foarte semnificativă (pentru 99 din 100 de cazuri). Dacă P este mai mare, adică 0,1 sau 0,2 etc., rezultatele pot fi datorite hazardului (fără a putea afirma că diferenţa nu este semnificativă) şi eventual nu pot fi luate în consideraţie.

Alegerea semnificaţiei depinde de rigurozitatea pe care o socotim necesară pentru cercetarea respectivă; în cercetările clinice se utilizează cel mai frecvent $P = 0{,}05$ (adică se poate ca sub 5 probabilităţi la o sută diferenţa să se datoreze hazardului). Acest calcul al lui t are valoare numai pentru acele eşantioane care trec de 30 de cazuri în care $N + N' > 60$.

II. Deoarece, uneori, în cursul cercetărilor, sîntem nevoiţi să lucrăm cu eşantioane mici (sub 30 de cazuri), adică ambele eşantioane avînd un total sub 60 de valori individuale, va trebui să ţinem seama de acest fapt. În acest caz este necesar să calculăm dispersiunea comună a celor două probe (ţinem

seama de ansamblul rezultatelor celor două eşantioane). Aceasta se face după formula :

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) + S(x'^2) + \bar{x}' S(x')}{N + N' - 2} \qquad (9)$$

Apoi, cu acest indice, calculăm s_D (dispersiunea diferenţei mediilor sau deviaţia-tip a diferenţei mediilor), după formula :

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N} + \frac{s^2_{x,x'}}{N'}} = \sqrt{s^2_{x,x'}\left(\frac{1}{N} + \frac{1}{N'}\right)} \qquad (10)$$

$$\text{In acest caz } t = \frac{\bar{x} - \bar{x}}{s_D} = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{\sqrt{s^2_{x,x'}\left(\frac{1}{N} + \frac{1}{N'}\right)}} \qquad (11)$$

Exemplu : cercetăm diferenţa de activitate a 2 hipnotice. Atît primul (x), cît şi cel de-al doilea hipnotic (x') au fost administrate la cîte 10 cazuri. Valorile individuale, reprezentînd orele de somn, sînt trecute în tabel sub x, respectiv $\bar{x}'$.

I		II	
x	x^2	x'	x'^2
6	38	9	81
9	81	13	169
10	100	7	49
8	64	16	256
5	25	9	81
7	49	5	25
11	121	12	144
8	64	5	25
5	25	8	64
8	64	11	121
$S(x)$77	$a(x^2)$629	$S(x')$ 95	$S(x'^2)$ 1 015

Media $\bar{x} = 7{,}7$ $\qquad$ $\bar{x}' = 9{,}5$

$$\text{cf. (9)} : s^2_{x,x'} = \frac{629 - 592{,}9 + 1\,015 - 902{,}5}{18} = 8{,}25$$

$$\text{cf. (10)} : s_D = \sqrt{\frac{8{,}25}{10} + \frac{8{,}25}{10}} = \sqrt{1{,}65} = 1{,}29$$

$$\text{cf. (11)} : t = \frac{7{,}7 - 9{,}5}{1{,}29} = 1{,}385$$

$$\text{cf. (8)} : n = 10 + 10 - 2 = 18$$

Scanned with OKEN Scanner

Grad de liberate n	Probabi					
	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40
	Valoa					
1	0,158	0,325	0,510	0,727	1,000	1,376
2	0,142	0,289	0,445	0,617	0,816	1,061
3	0,137	0,277	0,424	0,584	0,765	0,978
4	0,134	0,271	0,414	0,569	0,741	0,941
5	0,132	0,267	0,408	0,559	0,727	0,920
6	0,131	0,265	0,404	0,553	0,718	0,906
7	0,130	0,263	0,402	0,549	0,711	0,896
8	0,130	0,262	0,399	0,546	0,706	0,889
9	0,129	0,261	0,398	0,543	0,703	0,883
10	0,129	0,260	0,397	0,542	0,700	0,879
11	0,129	0,260	0,396	0,540	0,697	0,876
12	0,128	0,259	0,395	0,539	0,695	0,873
13	0,128	0,259	0,394	0,538	0,694	0,870
14	0,128	0,258	0,393	0,537	0,692	0,868
15	0,128	0,258	0,393	0,536	0,691	0,866
16	0,128	0,258	0,392	0,535	0,690	0,865
17	0,128	0,257	0,392	0,534	0,689	0,863
18	0,127	0,257	0,392	0,534	0,688	0,862
19	0,127	0,257	0,391	0,533	0,688	0,861
20	0,127	0,257	0,391	0,533	0,687	0,860
21	0,127	0,257	0,391	0,532	0,686	0,859
22	0,127	0,256	0,390	0,532	0,686	0,858
23	0,127	0,256	0,390	0,532	0,685	0,858
24	0,127	0,256	0,390	0,531	0,685	0,857
25	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856
26	0,127	0,256	0,390	0,531	0,684	0,856
27	0,127	0,256	0,389	0,531	0,684	0,855
28	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,855
29	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854
30	0,127	0,256	0,389	0,530	0,683	0,854
40	0,126	0,255	0,388	0,529	0,681	0,851
60	0,126	0,254	0,387	0,527	0,679	0,848
120	0,126	0,254	0,386	0,526	0,677	0,845
∞	0,126	0,253	0,385	0,524	0,674	0,842

*Statistical Tables for Agricultural, Biological and Medical Research de

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

buţia t^*

litatea P						
0,30	**0,20**	**0,10**	**0,05**	**0,02**	**0,01**	**0,001**
reat						
1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,690
1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
1,050	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	3,551
1,046	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	3,460
1,041	1,289	1,658	1,980	2,358	2,617	3,373
1,036	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

R. A. Fisher şi F. Yates. Ed. Oliver and Boyd, Edinburg, 1953.

Scanned with OKEN Scanner

Din tabelul de distribuţie a lui t: 1,385 (pe rîndul 18) se găseşte între 1,300 (coloana $P = 0{,}2$) şi 1,734 (coloana $P = 0{,}1$).

P se află aşadar între 0,1 şi 0,2 (10,20%). Reiese că diferenţa mediilor (în cazul în speţă, diferenţa de eficacitate dintre cele 2 hipnotice) poate fi datorită hazardului (fluctuaţiei caracterelor individuale luate în cercetare) (17).

*

Pentru a realiza o cercetare obiectivă a eficacităţii medicamentului, trebuie să înlăturăm eventualele influenţe psihice, atît din partea bolnavului, cît şi din aceea a cercetătorului. De aceea, cercetarea se face pe baza testului dublu-orb. Aceasta mai ales pentru acele cazuri, în care sugestia poate influenţa mult rezultatele, cum sînt, de pildă, durerile de diverse tipuri, insomnia, nevrozele, tulburările alergice, hipertensiunile, tusea, psihozele etc. În acest caz, un grup de bolnavi primeşte medicamentul şi un al doilea grup, un placebos (11). Bolnavii nu ştiu decît că primesc un medicament nou (în ambele grupe), iar cercetătorul, deşi cunoaşte că i se dă un placebos, ignorează care este medicamentul şi care placebosul (el are două forme A şi B pentru cele două loturi). Unde este cazul şi este posibil, se utilizează şi un al treilea grup de bolnavi — martor, care nu primeşte nimic. Rezultatele se analizează şi se compară statistic.

Se ştie din extrem de numeroasele cercetări făcute cu placebos că acesta dă, adeseori, rezultate favorabile; astfel, Haas, adunînd datele din peste 200 de lucrări, găseşte că, la un număr de 4 588 de cefalee, placebosul a dat rezultate bune în 58% din cazuri (2 893) (11) etc.

De aceea se caută azi să fie înlăturaţi din cercetare într-un prim timp bolnavii zişi placeboreactivi şi să se cerceteze apoi numai bolnavii rezistenţi la placebos (Lassagna) (4, 12).

O grijă specială necesită alegerea persoanelor care compun loturile respective, ca şi a numărului minim necesar pentru fiecare lot. În orice caz, ambele loturi trebuie să fie cît mai omogene (sex, vîrstă, stare generală etc.) şi se recomandă ca repartizarea persoanelor în loturi să se facă prin tragere la sorţ (dacă este posibil, se vor întrebuinţa tabele de randomisare). În acest fel, se va evita căderea într-o eventuală eroare prin selecţia nejustă a cazurilor (7).

Numai un medicament a cărui eficacitate este net deosebită faţă de aceea a martorului (placebos sau alt medicament cu aceleaşi acţiuni farmacodinamice) poate fi socotit de un real progres terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Abderhalden E., Slavu I. — Hoppe-Seyler's, *Z. phys. Ther.*, 1909, vol. 59, p. 129.
2. Ariens E. J., van Rossum J. M., Koopman P. C. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, vol. 127, p. 459.
3. Bekett A. H. — în volumul Fortschritte der Arzneimitt, Ed. Birkhäuser, Basel, 1959, p. 455—526.
4. Beecher H. K. — *Anaesthesist*, 1960, vol. 5, p. 333.
5. Bloom B. M., Laubach G. B. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1962, p. 67—104.
6. Broder B. B., Hogben A. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, nr. 9, p. 345.
7. Burn J. H., Finney D. J., Goodwin L. G. — Biological standardisation, Oxford Univ., Londra, 1950.
8. Clark A. J. — Applied Pharamocology, Ed. Churchill, Londra, 1959.
9. Dobbing J. — *Physiol. Rev.*, 1961, nr. 41, p. 130.
10. Easson L. H., Stedeman E. — *Biochem J.*, 1933, nr. 27, p. 1 257.
11. Haas H., Fink H., Härtfelder G. — Das Placeboproblem, Ed. Birkhäuser, Basel, 1959.
12. Lassagna E., Morteller F. — von Felsinger J., Beecher A. K. — *Amer. J. Med.*, 1954, vol. 1, nr. 6, p. 76.
13. Loewi O. — în Modern Tredns in Physiol. a Biochemistry, Ed. Acad. Press, New York, 1952.
14. Mureşeanu P. — Metode matematice, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
15. Nenițescu C. — Curs de chimie organică, vol. I, Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.
16. * * * — Physiological Pharmacology, vol. I, Part. A., Acad. Press, New York, 1963.
17. * * * — Tables scientifiques in Documenta Geigy, Bâle, 1955.
18. Thomas J., Stoker J. R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, vol. 13, p. 129

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI DE FARMACOTERAPIE

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA ACTUALĂ VASODILATATOARE ȘI HIPOCOLESTEROLEMIANTĂ

Conf. CARLI MARCU și șef de lucrări dr. E. MANOLESCU

Medicația vasculară reprezintă un capitol vast al farmacologiei și terapeuticii moderne. Dată fiind morbiditatea ridicată prin boli cardiovasculare, datorită în bună parte longevității din ce în ce mai crescute, această medicație este extrem de necesară. De aceea s-au dezvoltat și cercetările de farmacochimie, care au adus numeroase preparate noi : parasimpaticomimeticele, simpaticoliticele, antispasticele naturale și de sinteză, derivații atropinei, derivații xantici, pe lîngă faptul că au fost dezvoltate, au fost întregite apoi prin ganglioplegice, sedative centrale, antiserotonice, inhibitori de monoaminoxidază etc.

Toată această medicație nu constituie decît o terapeutică simptomatică, mai ales cînd este utilizată în stadiile avansate ale bolilor vasculare. O încercare de tratament etiopatogenic se realizează prin medicația antiateromatoasă. Oprirea evoluției și chiar ameliorarea ateromatozei constituie un factor important de îmbunătățire durabilă a irigării țesuturilor. Medicația antiatermatoasă este încă nesatisfăcătoare. Încercări de pătrundere în metabolismul lipidelor se lovesc de insuficienta cunoaștere a metabolismelor intermediare și de aceea apar accidente. Este cunoscut cazul triparanolului care a fost retras, din pricina multiplelor leziuni ale țesuturilor ectodermice pe care la producea (prin întreruperea formării colesterolului endogen).

Dar, dovezi experimentale de împiedicare a dezvoltării proceselor de aterom și chiar de înlăturare a lui, cînd s-a instalat, îndeamnă la noi studii farmacologice pentru găsirea de căi noi

Scanned with OKEN Scanner

în înlăturarea acestei afecţiuni. Vom prezenta medicamentele actuale utilizate ca antihipertensive (şi vasodilatatoare), vom specifica, dată fiind importanţa ei, medicaţia coronariană şi apoi vom arăta stadiul actual al medicaţiei antiateromatoase. Am renunţat la expunerea gamei largi de antispastice, amintind doar cîteva a căror activitate vasculară este bine stabilită.

MEDICAŢIA ANTIHIPERTENSIVĂ

În ultimii ani s-au realizat progrese importante în tratamentul medicamentos al hipertensiunii arteriale, obţinîndu-se noi compuşi cu acţiune puternic hipotensivă (16, 36, 40, 41). Dacă, faţă de situaţia anterioară apariţiei acestor substanţe, astăzi există medicamente mai active, care au îmbunătăţit rezultatele terapeutice, totuşi, ele au unele dezavantaje. Printre acestea se remarcă următoarele :

a) în primul rînd, reprezintă o medicaţie doar simptomatică ; de aici necesitatea administrării continue sau în tratamente de lungă durată ;

b) frecvenţa uneori mare a tulburărilor secundare limitează utilizarea lor ;

c) apariţia toleranţei şi a obişnuinţei după o administrare mai îndelungată ;

d) răspunsul hipotensiv este în multe cazuri inconstant, variind la acelaşi bolnav în cursul tratamentului ;

e) eficacitatea redusă în unele cazuri.

În majoritatea situaţiilor aceste dezavantaje sînt înlăturate prin alegerea, după caz, a celui mai activ şi mai bine tolerat medicament, dar mai ales prin asocierea a două sau mai multe antihipertensive, care, în aceste condiţii, îşi păstrează efectele, în timp ce tulburările secundare apar mult mai rar.

Deşi cu aceste substanţe hipertensiunea arterială nu poate fi vindecată, astăzi există, totuşi, posibilitatea de a controla această afecţiune, cu condiţia ca clinicianul să le întrebuinţeze judicios, selecţionînd cu atenţie medicaţia şi bolnavii.

În afară de medicaţia modernă va trebui să se ţină seama că sînt absolut indispensabile şi alte măsuri de ordin medicamentos sau dietetic.

De asemenea, unele medicamente întrebuinţate mai demult au încă importanţă (28). Astfel, papaverina şi derivaţii săi (Perparin, etilpapaverina, Sintaverin), prin acţiunea spasmolitică de tip musculotrop, sînt utili în situaţiile în care se urmăreşte combaterea imediată a spasmelor vasculare. În comparaţie cu ganglioplegicele, deşi mai puţin active, au avantajul unei acţiuni mai blînde, nu dau hipotensiune ortostatică şi alte fenomene secundare, sînt mai bine tolerate. Subliniem, că dozele utile de papaverină sînt situate în jurul a 100 mg *pro dosis* şi *per os*. Cantitatea de 40 mg/doză, prescrisă în mod curent, are o eficacitate foarte redusă. Dozele active sînt de 100—150 mg *per os*, 80—100 mg subcutanat

Scanned with OKEN Scanner

sau 40—80 mg intravenos. Administrarea intravenoasă asigură un efect imediat şi mult mai intens. Pentru a preveni efectele secundare (mai ales deprimarea activităţii cardiace), administrarea intravenoasă se va face foarte lent. Efectele spasmolitice se menţin, în funcţie de calea de administrare, timp de 4—6 ore. Va trebui să se ţină seama că papaverina are asupra miocardului proprietăţi de tip chinidinic.

Tabelul 1

Antihipertensive

I. *Cu acţiune predominant periferică:*

Miotrope	*Neurotrope*	*Metabolice*
Papaverina şi succedaneele	Parasimpaticomimetice	α-Metil-dopa
Unele spasmolitice de sinteză	Simpaticolitice şi adrenolitice	Compuşi naturali vasodilatatori (kalikreină, ATP)
Derivaţii teofilinei	Spasmolitice sintetice	
	Derivaţi de acid reserpic	
	Guanetidină	

II. *Cu acţiune la nivelul diferitelor relee vegetative sau cu acţiune metabolică:*

Ganglioni vegetativi	*Zone reflexogene*	*Umori*
Ganglioplegice	Alcaloizi din *Veratrum*	Benzotiadiazide

III. *Cu acţiune predominant centrală:*

Deprimante ale sistemului nervos central (alcool, sedative etc.)
Mebutamat
Alcaloizi din *Rauwolfia serpentina*
Extractele de Vinca
Hidrazinoftalazine
Unii derivaţi de fenotiazină

Numărul mare de antihipertensive, relativ insuficienta lor studiere, multiplicitatea mecanismelor de acţiune creează dificultăţi destul de mari în clasificarea lor. Există numeroase substanţe care au atît acţiuni centrale, cît şi periferice şi care intervin direct pe fibra netedă a vasului, dar şi prin intermediul mediatorilor chimici sau al releelor nervoase vegetative periferice sau prin modificări de ordin metabolic. De aceea, în încercarea de a grupa într-o schemă diferitele antihipertensive, am căutat să încadrăm substanţa în funcţie de mecanismul de acţiune care este sau, mai exact, care se presupune a fi cel mai important pentru efectele terapeutice. În tabelul I au fost cuprinse majoritatea antihipertensivelor folosite. Au fost omise substanţele care, din diferite motive, nu sînt utilizate însă ca antihipertensive.

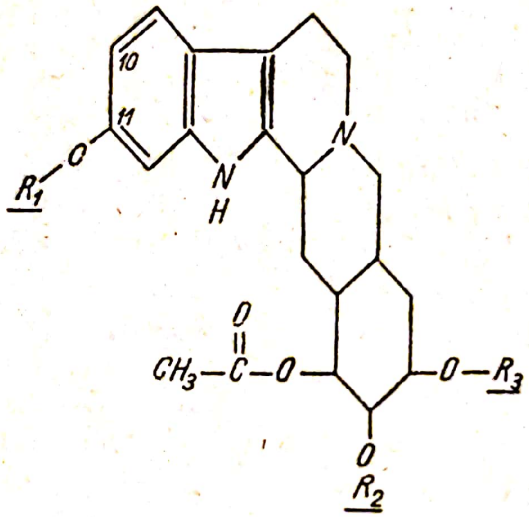
Alcaloizii naturali din *Rauwolfia* şi derivaţii semisintetici. Datorită unor inconveniente pe care le prezintă reserpina, alcaloidul cel mai utilizat din *Rauwolfia*, s-a încercat să se obţină fie alţi alcaloizi naturali, fie modificări de structură a acestora. Pe de altă parte, se folosesc asocieri de alcaloizi

Scanned with OKEN Scanner

în proporţii diferite de cele existente în plantă, în scopul obţinerii unor medicamente cu acţiune asemănătoare, dar cu efecte secundare cît mai reduse (2, 31).

Inconvenientele majore ale reserpinei sînt efectele depresive centrale, care pot merge pînă la psihoze (sinucideri) şi efectele colinergice, responsabile de acţiunea ulcerigenă, de creşterea peristaltismului intestinal, de apariţia rinitei, a sialoreei etc.

Cei mai mulţi derivaţi relativ recenţi au un efect sedativ mai redus faţă de reserpină, însă aproximativ aceleaşi proprietăţi colinergice. Astfel sînt : rescinamina, deserpidina, metoserpidina, sirosingopina ş. a.



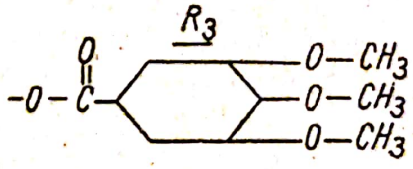
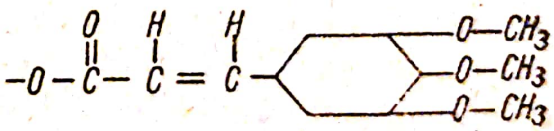
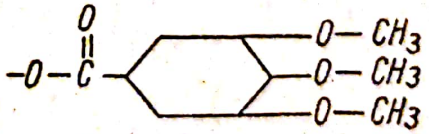
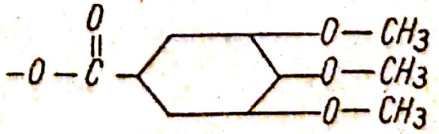
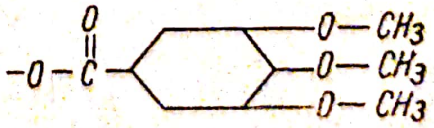
	R_1	R_2	R_3
Reserpina	$-O-CH_3$	$-O-CH_3$	
Rescinamina	$-O-CH_3$	$-O-CH_3$	
Deserpidina	$-H$	$-O-CH_3$	
Metoserpidina	$-O-CH_3$ (în orto pe nucleul A în poziţia 10)	$-O-CH_3$	
Sirosingopina	$-O-CH_3$	$-O-CH_3$	

Fig. 1. — Derivaţii de acid reserpic.

Scanned with OKEN Scanner

Rescinamina, alcaloid natural, este din punct de vedere chimic trimetoxicinamat de metil-reserpat (Anaprel, Moderil). Spre deosebire de reserpină, prezintă efecte depresive centrale mult mai reduse, fiind astfel utilă la cei cu tendinţă la depresiune psihică.

Pe lîngă asocierile cu alţi alcaloizi din *Rauwolfia* sau cu derivaţi tiazidici, rescinamina este folosită în asociere cu un simpaticolitic vasodilatator, trimetoxibenzil-piperazină, care potenţează efectele hipotensive, mai ales diastolice (Anaprel F). Rescinamina se administrează în doza de 0,5 mg/zi, scăzîndu-se după două săptămîni la 0,25 mg/zi.

Deserpidina (Canescina) este tot un alcaloid natural (din *Rauwolfia canescens*); din punct de vedere chimic este 11-desmetoxireserpină. Există următoarele preparate: Raunorin, Derpidin, Harmonyl. Se utilizează în cazurile de intoleranţă la reserpină în aceleaşi doze cu aceasta şi cu efecte asemănătoare.

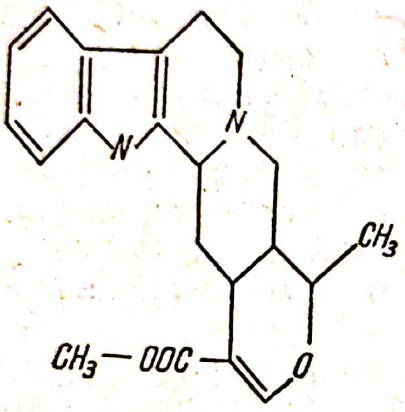


Fig. 2 — Raubasina.

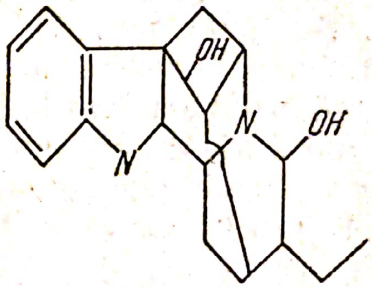


Fig. 3. — Ajmalina.

Metoserpidina, din punct de vedere chimic este 10-metoxideserpidină (Decaserpyl). Farmacologic şi terapeutic diferă de reserpină prin acţiunea sa deprimantă centrală mai redusă, producînd mai greu stare de astenie, somnolenţă. De asemenea, rinita caracteristică reserpinei este mai puţin intensă. Are efecte hipotensive asemănătoare; necesită o posologie mai ridicată şi anume 10—20 mg de trei ori/zi, ca doză de început, urmată apoi, după cîteva zile, de o doză de întreţinere mai redusă, în funcţie de răspunsul bolnavului.

Sirosingopina, derivat semisintetic, este un carbetoxi-siringoil-metil-reserpat, iar ca preparat comercial — Singoserp.

Prezintă, în linii mari, aceleaşi avantaje ca şi compuşii ceilalţi, acţiunea predominantă fiind cea periferică (doza: 1—2 mg/zi).

Bitartratul de dietilamino-etil-reserpină are acţiune sedativă mai redusă decît rezerpina, producînd efecte asemănătoare în doza de 10—20 mg/zi.

Ascorbatul de reserpină, folosit în aceleaşi doze ca şi reserpina, are o toxicitate mai redusă şi efecte colinergice mai puţin importante.

Alcaloizi cu acţiune predominant periferică asupra mediatorilor adrenergici sînt: raubazina, ajmalina şi raunescina.

Raubasina, tetrahidroserpentina sau ajmalicina, este principiul preparatului Hydrosarpagan; are acţiune centrală mult diminuată, datorită unui punct de atac mai ales periferic. De aici, indicaţiile sale principale în arterite şi coronarite. Se administrează în doze progresive, începînd cu 1—2 mg/zi şi ajungînd la 6 mg.

Ajmalina are, în plus, acţiune de tip chinidinic asupra inimii şi, de aceea, este utilizată ca antiaritmic.

Raunescina are acţiune asemănătoare celorlalţi alcaloizi.

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloizii din *Rauwolfia* produc o denervare simpatică prin inhibarea conexiunilor centrale vegetative, talamice şi hipotalamice, datorită scăderii conţinutului în 5-hidroxitriptamină, catecolamine şi acid γ-aminobutiric din celulele nervoase. Aceşti alcaloizi scad şi conţinutul în noradrenalină la nivelul terminaţiilor simpatice. Acest al doilea mecanism nu are valoare terapeutică deosebită, apărînd după doze mari; totuşi, în cazul unor derivaţi, cum sînt raubasina sau ajmalina, acest efect periferic este prezent şi în cazul dozelor terapeutice.

Asocierile de diferiţi alcaloizi din *Rauwolfia* urmăresc îmbinarea mecanismelor centrale şi periferice. Aceste asocieri diferă atît prin compoziţie, cît şi prin proporţia diferiţilor compuşi faţă de extractele naturale. Preparatele comerciale: Euralfia (5 alcaloizi), Sarpagan (10 alcaloizi) conţin reserpină, rescinamină, deserpidină, precum şi alcaloizi cu acţiune simpaticolitică. S-a arătat că scăderea tensiunii arteriale se face lent, progresiv, în cazul asocierii reserpină-rescinamină şi imediat, în cazul asocierii raubasină-ajmalină, de data aceasta acţiunea fiind însă de scurtă durată. După asocierea reserpină-rescinamină-raubasină-ajmalină, acţiunea se instalează repede şi durează cîteva ore.

Reserpina şi derivaţii săi constituie medicaţia de bază în hipertensiunea arterială şi mai ales la bolnavii trataţi ambulatoriu. Prin asociere cu un derivat tiazidic sau cu hidrazinoftalazine se poate reduce doza şi deci se creşte toleranţa.

În afara efectelor secundare cunoscute, s-a semnalat pericolul pe care îl prezintă un tratament preoperator cu reserpină sau derivaţi. Aceşti bolnavi au un nivel scăzut de catecolamine şi anestezicele pot provoca o hipotensiune severă, care trebuie combătută prin perfuzie cu noradrenalină. De aceea se recomandă întreruperea tratamentului cu reserpină timp de 8—10 zile înainte de intervenţia chirurgicală. De asemenea, este contraindicat, în cursul tratamentului cu reserpină, electroşocul terapeutic, deoarece există riscul accidentelor respiratorii.

Dicarbamaţii. Probîndu-se eficacitatea terapeutică a unor dicarbamaţi cu acţiune sedativă, înrudiţi din punct de vedere chimic şi farmacodinamic cu meprobamatul, s-a constatat că *2-metil-2-butil, 1,3-propandiol-dicarbamatul* prezintă efecte hipotensive care nu puteau fi explicate numai prin acţiunea sedativă (23, 39).

Compusul cunoscut sub denumirea de *Mebutamat* are aceleaşi efecte ca şi meprobamatul, adăugîndu-se însă proprietăţi hipotensive prin acţiunea centrală. Se foloseşte în doze variind între 600 şi 2 400 mg/zi, fracţionate în mai multe prize.

Scanned with OKEN Scanner

Tensiunea diastolică este puţin influenţată şi numai într-o primă fază a tratamentului. Dozele mici sînt relativ bine suportate; cele mari produc fenomene de depresiune a sistemului nervos central (astenie, somnolenţă). Derivaţii benzotiadiazidici îi potenţează efectul hipotensiv.

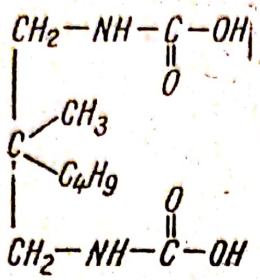


Fig. 4 — Mebutamat.

Derivaţii benzotiadiazidici. Aceşti derivaţi au intrat în terapeutică de aproximativ 5 ani, timp în care şi-au dovedit din plin utilitatea atît ca diuretice, cît şi ca medicamente hipotensive. Dacă acţiunea lor hipotensivă este redusă în comparaţie cu a altor substanţe, au totuşi o deosebită importanţă prin efectele lor de potenţare a altor antihipertensive (14, 26, 37, 42).

Într-o primă fază a hipertensiunii arteriale esenţiale, la bolnavii care nu au valori tensionale prea mari, administrarea acestor derivaţi poate avea rezultate satisfăcătoare. Aceste medicamente se folosesc în asociere cu alte antihipertensive. Avantajele acestei asocieri sînt următoarele:

a) efect hipotensiv mai intens, folosind doze mai mici de reserpină sau alte medicamente antihipertensive;

b) reducerea frecvenţei şi intensităţii fenomenelor secundare nedorite.

Mecanismul prin care derivaţii benzotiadiazidici determină hipotensiunea este încă discutabil. Se consideră drept cauză a acţiunii hipotensive depleţia de sodiu, eliminarea cantităţii ridicate de apă, cu diminuarea masei circulante şi a lichidelor extracelulare, explicaţii însă insuficiente, deoarece aceste fenomene apar numai la începutul tratamentului. Se pare că, în afară de aceasta, este vorba de un mecanism propriu hipotensiv, probabil prin intervenţia hipokaliemiei asupra musculaturii peretelui vascular. Diureticele benzotiadiazidice produc hipotensiune doar la hipertensivi.

Apariţia primilor derivaţi — *clorotiazida* şi *hidroclorotiazida* — a fost urmată, în următorii cîţiva ani, de numeroşi alţii, introduşi azi în terapeutică (flumetiazida, hidroflumetiazida, benzihdroflumetiazida, benztiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, clorftalidona).

Scanned with OKEN Scanner

Atît efectul diuretic, cît şi cel hipotensiv sînt mai marcate în cazul *ciclopentiazidei*, al *benzhidroflumetiazidei*, *triclormetiazidei* şi *clorftalidonei*. Deşi are o activitate ceva mai redusă, hidroclorotiazida îşi păstrează totuşi unul dintre cele mai importante locuri printre ceilalţi compuşi.

Ciclopentiazida, clorftalidona, benzhidroflumetiazida, triclormetiazida se pare că au avantajul clinic de a produce o eliminare mai redusă de potasiu. Practic, în afară de clorotiazidă, toţi derivaţii pot fi consideraţi ca avînd aceleaşi efecte şi aceeaşi utilitate terapeutică.

În cursul tratamentului va trebui să se ţină seama de eventualele fenomene secundare (32). Astfel, administrarea va trebui să fie discontinuă, intercalîndu-se pauze de cîteva zile pînă la 1—2 săptămîni (cu doze mai mici decît cele diuretice).

Va trebui să se evite hipokaliemia, care se manifestă prin alterarea stării generale, adinamie, greţuri, vărsături, constipaţie, tulburări cardiace. Fenomenele sînt mai marcate la hepatici, denutriţi, hipersuprarenalieni, în cursul tratamentului cu corticoizi. Aceste fenomene se vor evita prin administrarea în doze reduse şi prin compensarea pierderilor de potasiu, fie crescîndu-se ingestia sa prin alimentaţie, fie, mai sigur, prin administrare de KCl *per os*. Preparatele comerciale, în care, pe lîngă derivaţii benzotiadiazidici, se asociază şi o cantitate corespunzătoare de KCl, nu ar fi justificate, pentru că, totuşi, activitatea hipotensivă a tiazidelor pare a fi produsă şi prin hipokaliemie. De aceea, KCl se va administra numai în cazurile în care urmărim evitarea unei hipokaliemii.

Hiponatriemia poate apărea după doze mari şi după tratament îndelungat, mai ales dacă se recomandă bolnavului şi un regim sărac în NaCl. Tratamentul discontinuu şi renunţarea la restricţia severă de NaCl vor evita acest fenomen.

Alte incidente sau accidente posibile, însă mai rare, sînt: intoleranţa specifică şi hiperuricemia. Contraindicaţiile sînt: hipokaliemia, guta, diabetul, insuficienţa renală gravă şi intoleranţa specifică.

Ganglioplegicele. Medicamentele din acest grup, cu toate că sînt hipotensive foarte active, au o utilitate restrînsă, datorită maniabilităţii lor foarte mici şi tulburărilor secundare (8, 9). Dezavantajele lor mai importante sînt următoarele:

a) efecte hipotensive brutale care nu pot fi prevăzute, dar care influenţează puternic circulaţia cerebrală, producînd accidente la bolnavii cu arterioscleroză;

b) hipotensiune ortostatică marcată, cu tulburări consecutive (ameţeli, lipotimii);

c) blocare vagală cu consecinţele sale: tulburări de acomodare, constipaţie, uscarea mucoasei bucale, mai rar, ileus paralitic şi retenţie de urină. Deoarece cresc tensiunea intraoculară, sînt contraindicate în glaucom;

d) absorbţie digestivă inconstantă.

Aceste dezavantaje sînt mult mai mici la unii compuşi relativ recenţi care au înlocuit ganglioplegicele mai vechi. Totuşi, nici aceştia nu pot fi utilizaţi în orice caz, fiind utili numai în situaţiile în care se urmăreşte o scădere rapidă a tensiunii arteriale, sau în cazurile rezistente la alte tratamente.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită unei toleranţe superioare sînt utili în tratamentul hipertensiunii arteriale, eventual chiar la bolnavi ambulatori, următorii compuşi : *pentolinium*, *mecamilamina* (Inversina), *clorisondamina* (Ecolid), *pempidina* (Perolisen), *trimetiliniu* ş.a. Deosebit de importantă este *mecamilamina*, care are o acţiune de durată, 10—12 ore, şi o absorbţie bună. Este o medicaţie de rezervă, utilă în cazurile severe de hipertensiune, fără complicaţii (insuficienţă renală sau coronariană). Mecamilamina se elimină parţial la nivelul mucoasei gastrice, fiind apoi din nou absorbită în intestin, ceea ce explică, în parte, acţiunea sa prelungită. Posologia medie este de 2,5 mg/zi (în asociere cu tiazidele, doza se poate reduce la jumătate).

În afară de hipertensiunea esenţială, ganglioplegicele îşi găsesc aplicarea în tratamentul altor afecţiuni însoţite de hipertensiune (eclampsie, edem cerebral), ca şi în cazurile în care se urmăreşte instalarea unei hipotensiuni controlate sau în edemul pulmonar acut.

Substanţe inhibitoare ale sistemului vegetativ simpatic. Un accent deosebit s-a pus, în ultimul timp, pe unii compuşi cu acţiune inhibitoare asupra sistemului vegetativ simpatic. Astfel se menţionează :

Tosilatul de bretiliu (Darentin), care a fost însă abandonat din pricina absorbţiei digestive inegale, obişnuinţei destul de rapide, scăderii brutale a tensiunii arteriale, efectului de scurtă durată şi fenomenelor secundare pe care le produce (17). Utilizarea sa terapeutică este o dovadă a trecerii de la cercetarea experimentală la întrebuinţarea clinică, fără o analiză amănunţită a efectelor farmacodinamice secundare.

Guanetidina (Ismelin). Chimic este 2-(octohidro-1-azocinil)-etil-guanidină. Guanetidina, acţionînd la nivelul sinapselor simpatice, produce o blocare a eli-

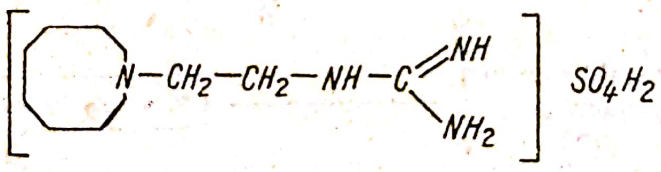


Fig. 5. — Guanetidina (Ismelin).

berării de catecolamine. Faţă de ganglioplegice, compusul prezintă, aşadar, avantajul că respectă terminaţiile parasimpatice şi deci nu va determina tulburările caracteristice blocantelor ganglionare (46).

Absorbţia digestivă este bună (70—80 %). Efectele hipotensive se instalează ent, între 24 şi 72 de ore, persistînd cîteva zile după suprimarea medicamentului (3,18) (pericolul de fenomene cumulative). Deseori, se observă o hipotensiune ortostatică marcată, cauza diferitelor tulburări întîlnite în timpul tratamentului cu guanetidină (ameţeli, tulburări de locomoţie etc.). Printre celelalte fenomene secundare se numără tulburările digestive (tendinţă la diaree), congestia nazală, tumefacţia parotidei, tendinţa la retenţie hidrosalină ş.a. Guanetidina este contraindicată : 1) în insuficienţa renală avansată, deoarece poate provoca o diminuare foarte accentuată a fluxului sanguin renal ; 2) în insuficienţa coronariană ; 3) în feocromocitom, deoarece, prin denervarea simpatică pe care o creează, măreşte efectul presor al catecolaminelor ; 4) la bolnavii cu antecedente ulceroase ; 5) la

bătrîni ; 6) în tulburări de contractilitate miocardică (se observă efectul inotrop negativ) (49).

Efectele sînt potenţate prin asociere cu un tiazidic (10). Această asociere trebuie făcută însă cu multă prudenţă.

Dozele sînt cuprinse între 20 şi 50 mg/zi ; se începe cu doze mici (10 mg/zi). Guanetidina este rezervată hipertensiunilor rebele la altă medicaţie (47).

★

α-Metil-dopa. Biosinteza catecolaminelor începe de la tirozină. Prin oxidare, aceasta se transformă în L-3,4-dihidroxifenilalanină (L-dopa). L-dopa se transformă într-o catecolamină β-3,4-dihidroxifeniletilamină (3-hidroxitiramină) sau

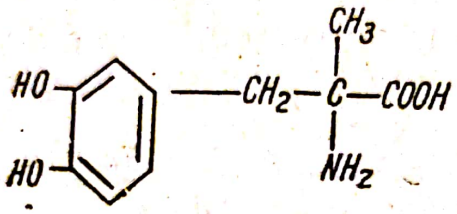


Fig. 6. — α-metil-dopa.

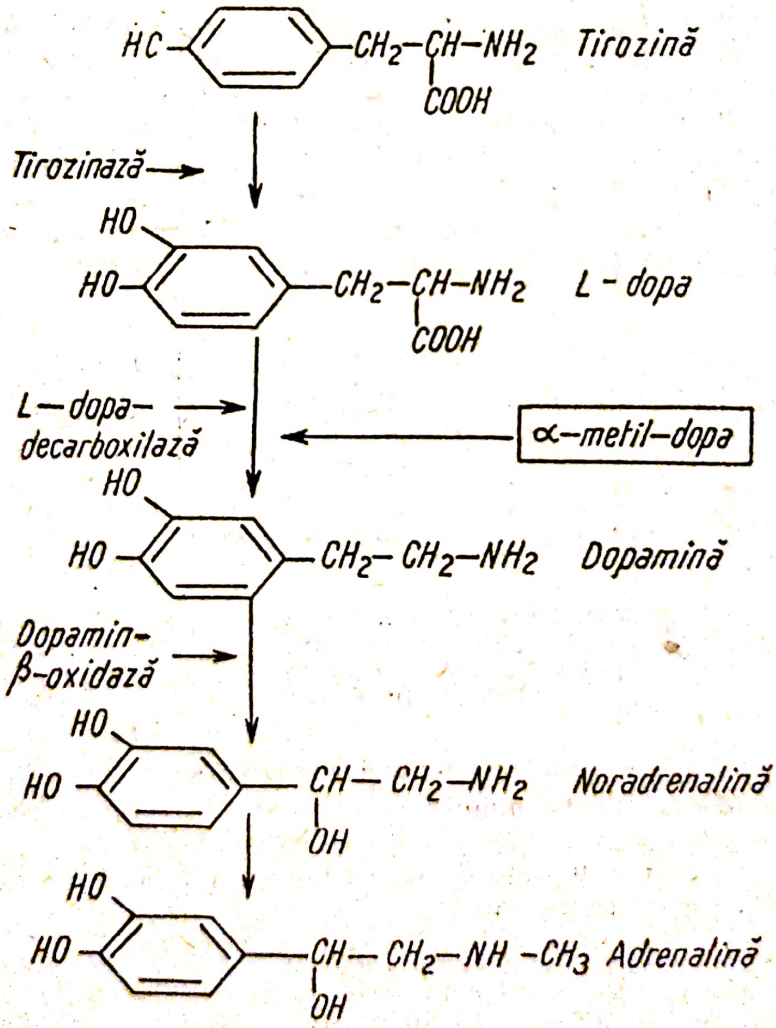


Fig. 7. — Schema sintezei în organism a corpilor adrenergici şi locul de acţiune a α-metil-dopa.

Scanned with OKEN Scanner

dopamină, prin intervenţia enzimei L-dopa-decarboxilază. Conversiunea dopaminei în noradrenalină se face prin oxidarea asimetrică a lanţului lateral, cu ajutorul enzimei dopamin-β-oxidază, acidul ascorbic intervenind în calitate de cofactor (12).

Compusul α-metil-3,4-dihidroxi-DL-fenilalanină, α-metil-dopa sau Aldomet, este un agent antihipertensiv recent (25,45).

α-Metil-dopa intervine în etapa de conversiune a L-dopa în dopamină, inhibînd L-dopa-decarboxilaza. Astfel, producerea de catecolamine este redusă

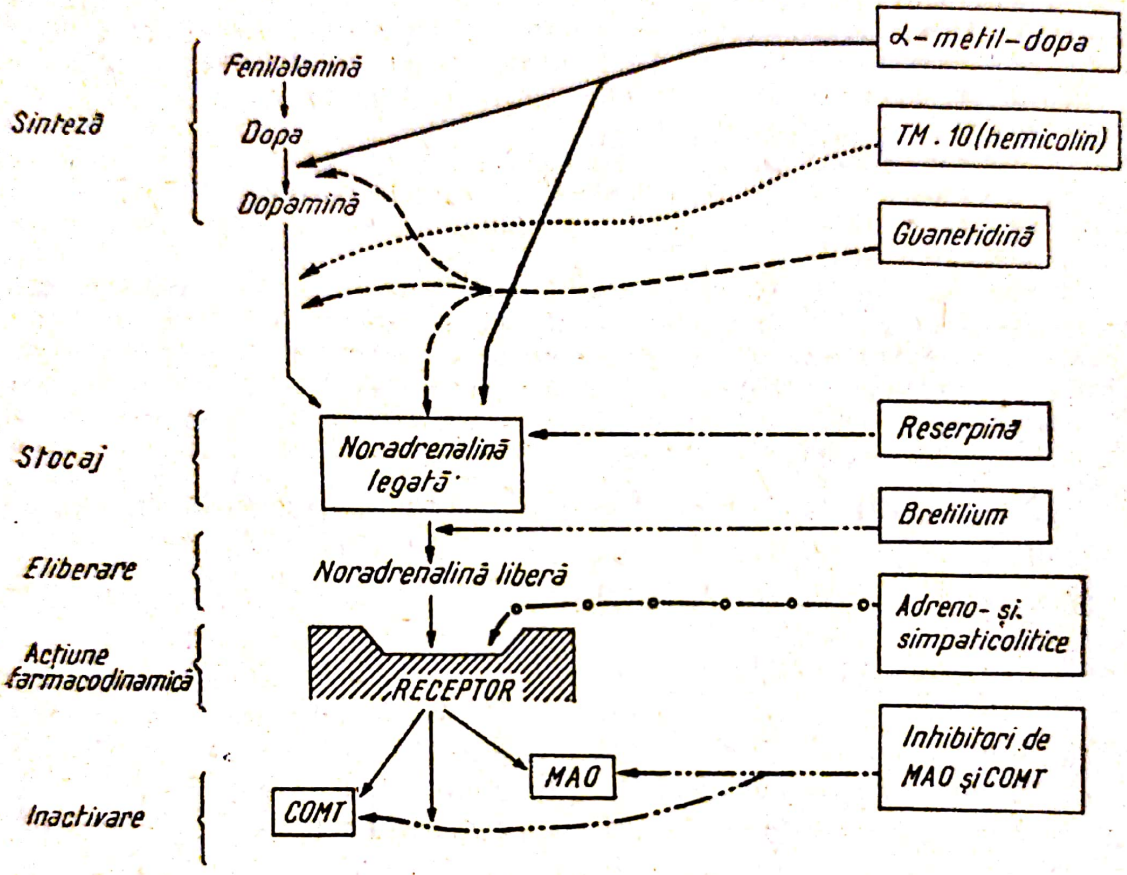


Fig. 8. — Schema kineticii noradrenalinei şi punctele de atac ale principalelor simpatoplegice (modificată după J. H. Gaddum).

după administrarea de α-metil-dopa, producîndu-se deci o scădere a tonusului simpatic periferic şi a efectelor simpatice presoare. Substanţa produce şi o golire a depozitelor de catecolamine, acţionînd însă într-un alt mod decît reserpina, şi anume transformînd dopamina şi noradrenalina în α-metil-dopamină şi α-metil-noradrenalină.

α-Metil-dopa este considerată ca avînd şi o acţiune de inhibare a formării de 5-hidroxitriptofan, precursor al 5-hidroxitriptaminei.

Eliminarea se face pe cale urinară, compusul fiind, în cea mai mare parte, netransformat. Urina eliminată capătă, după un timp, o coloraţie închisă, datorită produşilor de oxidare a medicamentului.

α-Metil-dopa produce o scădere satisfăcătoare a tensiunii arteriale, atît în ortostatism, cît şi în clinostatism. În unele cazuri grave de hipertensiune malignă, medicamentul este insuficient, fiind necesare preparate mai active (guanetidina, ganglioblocante). Eficacitatea este mărită prin asociere cu un tiazidic.

Efectul hipotensiv apare la 1—2 zile după administrarea orală, fiind maxim la 1—2 săptămîni. În cazul administrării intravenoase, acţiunea se instalează la

1—2 ore şi este maximă la 2—4 ore. Efectul dispare la 24 de ore după întreruperea administrării, cu excepţia cazurilor care au primit un tratament de lungă durată. După cîteva luni de tratament, poate apărea un grad de toleranţă.

Efectele secundare apar în special la doze mai mari şi dispar o dată cu reducerea dozelor, rareori fiind necesară întreruperea tratamentului. Mai frecvent întîlnită este somnolenţa, care apare în prima fază a tratamentului la aproximativ 50% din bolnavi, dar care dispare însă în cursul tratamentului sau, eventual, o dată cu micşorarea dozelor. Se mai descriu fenomene digestive (aptialism, greţuri, diaree), obstrucţie nazală, cefalee, impotenţă, stare de astenie, depresiune psihică, tulburări de ejaculare, foarte rar fenomene de hipotensiune ortostatică, cazuri izolate de trombocitopenie, erupţii cutanate, tulburări hepatice de colostază.

α-Metil-dopa produce retenţie hidrosalină (în special Na) care poate fi antagonizată prin doze mici de tiazidice.

Posologia este diferită, în funcţie de caz, dozele zilnice variind între 0,5 şi 4 g *per os*. Se obţin rezultate mai bune cu doze mai mari de 2 g/zi, dar şi incidenţa fenomenelor secundare este crescută. Doza uzuală recomandată este 1 g/zi, repartizată în patru prize.

Rezultatele clinice favorabile variază de la un autor la altul, fiind cuprinse între 40 şi 100%; diferenţa este în funcţie de numeroşi factori, printre care criteriile de selecţionare a bolnavilor au o mare importanţă. Deşi, în general, aprecierile sînt în favoarea medicamentului, este încă prea devreme pentru a se putea formula o concluzie asupra importanţei pe care o are α-metil-dopa în complexul de agenţi terapeutici antihipertensivi.

Hidrazinoftalazinele. Îşi păstrează importanţa în tratamentul hipertensiunii arteriale, însă numai ca medicaţie de asociere cu reserpina sau cu un derivat al ei. În ultimul timp, s-a constatat că este foarte utilă tripla asociere reserpină-hidrazinoftalazine-diuretic tiazidic.

Hidrazinoftalazinele produc hipotensiune prin inhibarea reflexelor presoare de la nivelul diencefalului; comparativ cu alte hipotensive, au avantajul că determină o creştere a fluxului sanguin renal şi uterin şi scad atît tensiunea sistolică, cît şi pe cea diastolică. Dezavantajul constă în apariţia, destul de frecventă, a unor fenomene secundare (artralgii, febră, mialgii, cefalee, congestie nazală şi conjuctivală, tahicardie, fenomene de insuficienţă coronariană, lupus eritematoid visceral).

Preparatele de veratrum. După ce au fost pe rînd înlăturate, astăzi sînt aproape părăsite, datorită toxicităţii ridicate. Criptenamina (Unitensen), alcaloid din *Veratrum viride*, îşi păstrează oarecare importanţă, prin efectele sale mai intense şi toxicitatea relativ scăzută faţă de ceilalţi alcaloizi.

În ultimii ani s-au introdus în terapeutică preparate din frunzele de măslin, în care s-a găsit un glicozid vasodilatator hipotensiv, antispastic şi bronhodilatator. Se folosesc în asociere cu alte vasodilatatoare, deoarece singure au efecte foarte reduse.

MEDICAŢIA CORONARODILATATOARE

Medicaţia coronarodilatatoare cuprinde substanţe active, care se administrează în criză şi substanţe active pentru tratamentul de fond. Numărul mare de coronarodilatatoare apărut

Scanned with OKEN Scanner

în ultimii ani dovedește progresele făcute în acest domeniu, dar arată că medicația este încă insuficient de activă.

Acțiunea favorabilă a coronarodilatatoarelor este datorită, în special, efectului asupra circulației colaterale, prin care se asigură irigarea zonei ischemice.

Există încă tendința de a se atribui eficacitate clinică oricărei substanțe active experimental. Acest fapt a dus la apariția de numeroase confuzii și la utilizarea multor substanțe, astăzi majoritatea părăsite (5, 6, 30, 33).

Deoarece criza dureroasă din angor este datorită unui deficit de oxigenare a miocardului, un coronarodilatator eficace trebuie să producă vasodilatație, fără a crește însă și consumul de oxigen al miocardului, deci fără a intensifica activitatea acestuia (1).

De asemenea, un bun coronarodilatator trebuie să aibă o acțiune cît mai limitată la nivelul coronarelor, fără să influențeze, într-o măsură prea mare, circulația periferică. Așa se explică de ce rezultatele clinice la care au ajuns diferiți autori sînt foarte variate. Stabilirea clinică a eficacității unui dilatator coronarian este complicată și prin alți factori (durata mică a crizei și dispariția ei o dată cu imobilizarea bolnavului din cauza durerii) (30). În cazul medicației folosite în tratamentul de fond, rezultatele sînt și mai greu de apreciat, datorită numeroșilor factori care pot influența evoluția bolii (emoțiile, efortul, ambianța, variațiile spontane ale bolii etc.). De aceea, valoarea acestor observații este relativă și impune folosirea unui placebos drept criteriu de referință (30).

Dacă în medicația de fond a insuficienței coronariene s-au făcut numeroase progrese prin introducerea în terapeutică a unor compuși din ce în ce mai activi, în privința medicației crizei de angor cele mai eficace medicamente au rămas tot derivații nitrici.

Derivații nitrici. Dintre aceștia, *trinitratul de glicerină* (21, 30), a fost întrebuințat pentru prima dată cu 100 de ani în urmă. Datorită absorbției rapide pe cale linguală, medicamentul acționează instantaneu, întrerupînd criza dureroasă. Efectele durează însă cîteva minute.

Un dezavantaj al nitroglicerinei este acțiunea sa dilatatoare asupra teritoriului vascular din regiunea superioară a corpului, care duce, uneori, la creșterea tensiunii lichidului cefalorahidian și de aici, deseori, la crize de cefalee, care, deși tranzitorii, constituie un inconvenient în special pentru arteriosclerotici. Tahicardiile declanșate prin stimularea zonelor reflexogene sînt, de asemenea, un dezavantaj, deoarece produc o creștere a necesităților metabolice ale miocardului. Tahicardia, instalîndu-se printr-un mecanism vegetativ colinergic, este în raport cu tonusul parasimpatic și poate fi diminuată prin doze mici de atropină sau alt parasimpaticolitic.

Un alt inconvenient al derivaților nitrici este apariția destul de rapidă (1—2 săptămîni) a toleranței. Cum trinitrina și-o administrează bolnavul însuși, la nevoie acesta își va crește singur doza pentru obținerea unui efect (apar fenomene toxice). La un interval de 1—2 săptămîni se va înlocui trinitrina, timp de cîteva zile, cu un alt coronarodilatator, timp în care sensibilitatea la medicament revine la normal.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate aceste inconveniente, derivaţii nitrici, şi în special trinitrina, rămîn preferaţi în tratamentul crizei anginoase (5, 30, 48). Mai mult decît atît, astăzi se urmăreşte să se obţină forme medicamentoase de trinitrină cu acţiune prelungită şi care să fie utilizabile şi în tratamentul de durată al insuficienţei coronariene. Se întrebuinţează, în acelaşi scop, corpi nitrici cu absorbţie lentă, cum sînt :

Tetranitratul de pentaeritrol (Peritrat, Nitropentrit, Pentanitrit), care se administrează *per os*, în doza de 10—20 mg, de 3—4 ori/zi.

Hexanitratul de manitol şi *dinitratul de izosorbidă*, care au acţiune similară în doză de 15—60 mg, respectiv 10 mg/zi.

Trietanolamina-trinitrat-difosfatul (Aminotratfosfat, Nitrolamina, Metamina, Angitrit) este activ în doze de 8—16 mg/zi.

Se folosesc şi preparate care conţin trinitrină asociată cu un derivat nitric cu acţiune prelungită, urmărindu-se deci ca medicamentul să fie util atît în criză, cît şi în tratamentul de fond (14). Pentru a permite absorbţia separată a celor doi compuşi (pe cale sublinguală şi intestinală), s-au preparat drajeuri cu straturi concentrice : stratul extern, zaharat, conţine nitroglicerină, iar mijlocul drajeului — tetranitrat de pentaeritrol aromatizat (de obicei cu gust de lămîie, care reprezintă semnalul gustativ pentru înghiţirea drajeului) (Nitrocor, Combinitrol etc.).

Nitraţii cu acţiune prelungită se asociază şi cu tranchilizante (Dilacoran, Equacor).

Medicamentele din grupa xantinei. Au încă o utilitate destul de mare, cu toate că există coronarodilatatoare mult mai active.

În afară de *teofilină* şi *teofilinetilendiamină*, trebuie remarcate *teofilinatul de colină* (Choledyl), *oxietilul* şi *oxipropilteofilina*, asociate cu extracte nucleozidice (Parmanil, Perphyllon, CT 80), *8-cloroteofilina* (Vomex) şi *7-dihidroxipropilteofilina* (D.H.T., Coronarin).

O oarecare importanţă are *3-metil-cromona* (Spasmocromona), activă *per os*, în doze de 300—400 mg/zi (44).

Visnadina (Provismin, Vibelin), extrasă din *Ammi visnaga*, este activă şi bine tolerată (25 mg, de 6—8 ori/zi).

Derivaţii coronarodilatatori sintetizaţi recent. Au efecte coronarodilatatoare remarcabile, unii depăşind în eficacitate toate coronarodilatatoarele cu acţiune prelungită cunoscute pînă la apariţia lor.

Flavon-7-oxiacetat de etil (Recordil, Oxiflavil). Substanţa produce o vasodilataţie coronariană intensă pe cord izolat, fără a modifica metabolismul fibrei miocardice. Asupra circulaţiei generale nu produce modificări importante. Acţiunea sa se exercită direct asupra fibrei musculare netede din pereţii vaselor. Toxicitatea compusului este redusă. Rezultatele clinice par a fi favorabile, dar unii cercetători, controlînd prin comparaţie cu un placebos, au constatat că rezultatele nu diferă. Doza uzuală este de 15—30 mg, de 2—6 ori/zi.

Amino-2-metil-6-heptaminol-6 (Heptamil, Cortensor) are acţiune mai complexă, creşterea debitului coronarian fiind însoţită şi de o creştere a activităţii cardiace, asemănătoare cu cea produsă de cardiotonice ; unii clinicieni îl consideră cardiotonic major, de valoare egală cu strofantina.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţa are şi efecte constrictoare asupra vaselor circulaţiei generale, producînd hipertensiune. Pentru acest motiv este întrebuinţată şi în colapsul circulator.

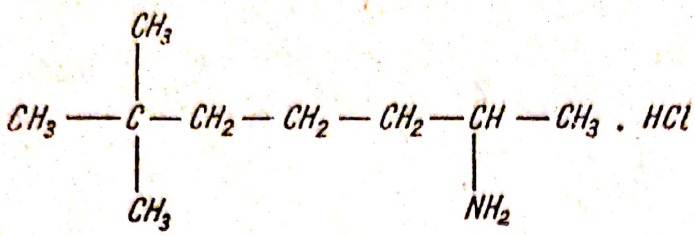


Fig. 9. — Heptaminol hidrocloric (Heptamil, Cortensor).

La coronarieni, doza zilnică este de 300 mg *per os*, sau 50—100 mg, intramuscular. Acţiunea este comparabilă cu aceea a aminofilinei, fiind indicat, în special, în cazurile în care se urmăreşte şi un efect cardiotonic.

Dipiridamolul (Persantin), derivat de pirimidină, prezintă efecte coronarodilatatoare intense atît pe cord izolat, cît şi pe cord *in situ*, producînd o creştere a debitului coronarian cu aproximativ 120%. Asupra circulaţiei generale, dipiri-

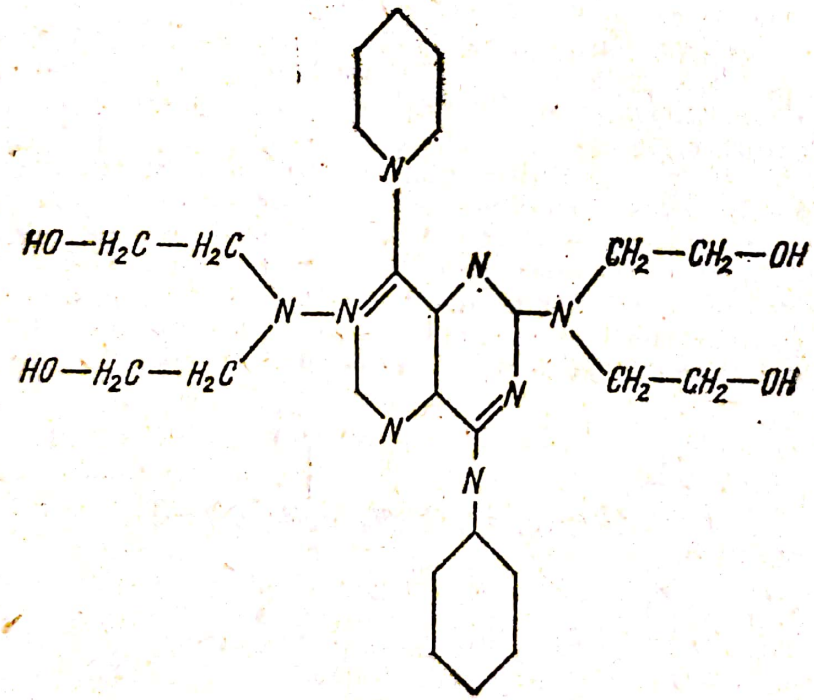


Fig. 10. — Dipiridamol (Persantin).

damolul are influenţe mult mai mici, fiind uşor hipotensiv. Efectul asupra coronarelor este de aproximativ 10 ori mai intens decît acela asupra vaselor circulaţiei generale. Compusul nu modifică metabolismul fibrei miocardice. După unii autori, dipiridamolul ar fi de 10 ori mai activ decît teofilina.

Cercetările clinice asupra acestui compus sînt, în majoritate, favorabile (efecte bune în 60—70% din cazurile tratate).

Totuşi, în unele cercetări, folosind testul dublu-orb, efectul a fost egal cu cel produs de placebos. Ca atare, valoarea sa terapeutică stă sub semnul întrebării.

Benziodarona (Amplivix, L 2 329), derivat de benzofuran, s-a dovedit, experimental, cel mai activ coronarodilatator, cu durata de cîteva ore.

Benziodarona nu modifică activitatea cardiacă şi metabolismul fibrei miocardice şi influenţează, într-o foarte mică măsură, vasele periferice. Spre exemplu, acţiunea sa pe circulaţia periferică este de circa 100 de ori mai mică decît a kalicreinei sau jumătate din aceea a papaverinei.

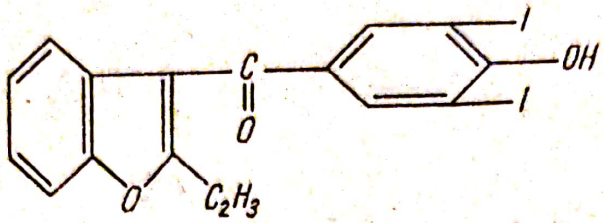


Fig. 11. — Benziodarona. (Amplivix)

Benziodarona pare că îndeplineşte cele 3 condiţii importante care se cer unui bun coronarodilatator:

1. acţiune coronarodilatatoare specifică importantă;
2. nu are influenţă asupra inimii;
3. nu are influenţă asupra patului vascular.

Pe cale intravenoasă, acţiunea se instalează imediat; *per os* sau intramuscular, efectul este mult mai lent. Pe cale intrarectală, efectul este mai rapid decît pe altă cale în afară de cea intravenoasă.

În general, este necesară o doză de atac de 400—800 mg/zi, pe cale rectală, sau 600 mg/zi, pe cale orală, şi o doză de întreţinere de 300—400 mg/zi *per os*.

Cercetările clinice au arătat o tolerabilitate foarte bună, cu efecte favorabile în 75% din cazuri verificate în comparaţie cu un placebos.

Prenilamina (Segontin, Hostaginan), N-(3′)-fenil-propil-(2)-1,1-difenil-propil-(3)-amină, a fost introdusă în terapeutică în anul 1960 (5, 14, 35).

Experimental, s-a constatat că produce o creştere cu 50% a debitului coronarian, mărind puţin şi frecvenţa şi intensitatea contracţiilor, fără a produce o creştere semnificativă a consumului de oxigen. Aportul de oxigen la miocard este mult mărit, prin acţiunea coronarodilatatoare a prenilaminei. În doze mari produsul are efecte defavorabile asupra circulaţiei sistemice.

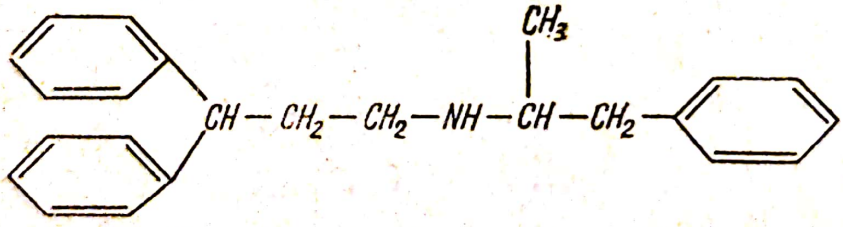


Fig. 12. — Prenilamina (Segontin).

Prezintă în plus şi proprietăţi simpaticolitice, neurolitice şi sedative, care contribuie la efectul terapeutic.

Majoritatea observaţiilor clinice semnalează rezultate bune în 65% din cazuri (33). La 40% din bolnavi se observă şi modificări favorabile semnificative ale electrocardiogramei. Cercetată prin testul dublu-orb, a dat de asemenea rezultate bune.

Acţiunea se instalează lent în mai multe zile şi este prelungită. Prenilamina este contraindicată la bolnavii cu tulburări de conductibilitate atrioventriculară.

Doza orală de atac este de 80 mg/zi, doza de întreţinere între 30 şi 45 mg/zi. Se poate administra şi intramuscular, intrarectal sau intravenos. Vastarel.

Un derivat recent, diclorhidratul de trimetoxi-benzi-piperazină (Vastarel), produce, în doză de 4—6 mg/zi, dilatarea coronarelor, cu scăderea debitului şi a travaliului cardiac, deci şi a cheltuielii de oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

Ustinonul (ST 7 090), preparat lansat în anul 1964, are acțiune egală cu aceea a Dipiridamolului. Are predominant acțiune coronarodilatatoare, o slabă acțiune vasodilatatoare periferică și antifibrilantă. La arterioscleroși și vasolabili produce cefalee frontală și congestia feței.

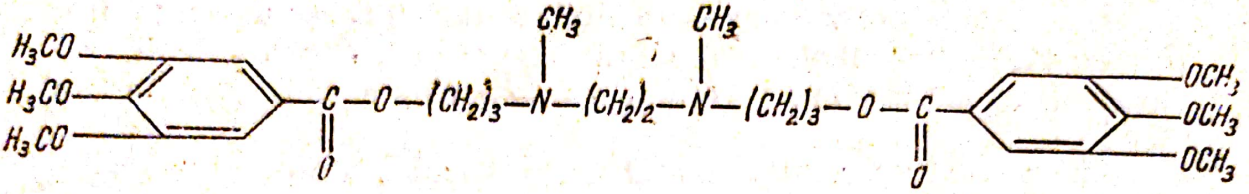


Fig. 13. — Ustinon.

Per os se administrează în doza de 10—20 mg, de 2—3 ori/zi; intravenos și intramuscular, 10 mg de 2 ori/zi.

Azapetina (Ilidar) este fosfat de 6-alil-6,7-dihidro-5-dibenzazepin cu acțiune diuretică și vasodilatatoare, lizînd angiospasmele.

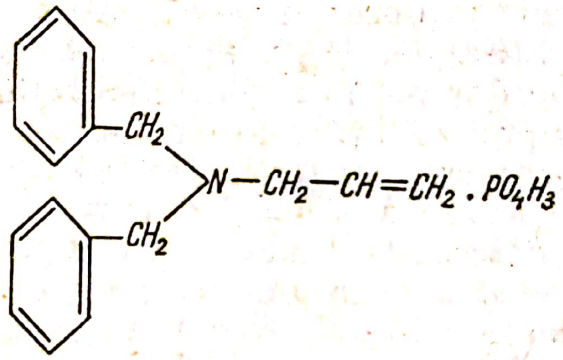


Fig. 14. — Azapetina (Ilidar).

Derivații acidului nicotinic (piridincarbonic). Derivații acidului piridincarbonic, și mai ales esterii săi, sînt vasodilatatori periferici. Aceștia acționează eliberînd lent în organism acidul nicotinic. Sînt folosiți în special în insuficiența coronariană sau în tulburările circulatoare periferice.

β-*Piridil-carbinolul* (nicotinil-alcool) sau Ronicolul este 3-oxi-metil-piridin. Compusul are acțiune vasodilatatoare generală în doza de 50—300 mg, intra-

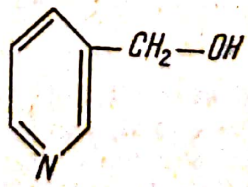


Fig. 15—Nicotinil-alcool (Ronicol).

muscular și *per os*, eventual intraarterial. Produce aceleași fenomene secundare ca și acidul nicotinic, însă mult mai atenuate.

Hexamicidul este un ester al acidului hexanicotinic cu inozitol cu acțiune prelungită, asemănătoare cu aceea a acidului nicotinic, indicat în tulburări grave de circulație. *Complaminul* (3-metil-oxi-etilamino-2-oxi-propilteofilin-nicotinat)

este un preparat rezultat din combinarea unui derivat de teofilină cu acidul nicotinic, acționînd în special în spasmele arteriale periferice. Se administrează în doza de 300—600 mg/zi, intravenos, foarte lent. Determină aceleași fenomene secundare ca și acidul nicotinic, însă mult mai puțin intense.

Inhibitorii monoaminoxidazici. Sintetizată și utilizată inițial ca antituberculos, *iproniazida* (Marsilid), derivat de hidrazidă izonicotinică, are și efecte antidepresive și antianginoase (4, 34).

În crizele dureroase din angina pectorală, compușii cu efecte anti-MAO (IMAO, inhibitori de monoaminoxidază), dau rezultate favorabile, făcînd să dispară durerile, uneori chiar în cazurile rebele la alte medicații (14).

Cossio (7) susține că efectele favorabile sînt datorite numai unei acțiuni analgezice selective, fără a fi vorba de o îmbunătățire a circulației coronariene. În sprijinul acestei păreri este efectul lor antalgic în dureri produse prin tumori maligne sau în artritele reumatismale. Se presupune astfel că ei ar întrerupe căile care conduc durerea la nivelul sistemului nervos central. Mecanismul este probabil, ținînd seama de importanța catecolaminelor în transmiterea sinaptică centrală.

Substanțele anti-MAO, blocînd enzima care inactivează catecolaminele, determină o acumulare a acestora la nivelul sistemului nervos al miocardului. În plus, compușii anti-MAO cresc nivelul serotoninei în sînge și în unele organe. Nu există însă nici o relație între acumularea de catecolamine și 5-hidroxitriptamină (5-HT sau serotonina), pe de o parte, și efectele antalgice, pe de altă parte.

S-a presupus că inhibitorii MAO ar economisi oxigenul la nivelul miocardului, care se manifestă, experimental, prin prevenirea fibrilației ventriculare consecutive ligaturii acute a unei artere coronare mari la cobai, dar care nu apare în cercetarea schimburilor respiratorii sau pe secțiuni de cord *in vitro*. Tot în sprijinul efectului de economisire a oxigenului s-au adus dovezi și prin creșterea rezistenței la anoxie a cordului izolat de iepure.

Experimental, s-a demonstrat că IMAO au acțiune vasodilatatoare coronariană. În clinică acest lucru este însă greu de admis, deoarece dozele folosite experimental sînt mult mai mari. Mai mult decît atît, dacă electrocardiograma se ameliorează la bolnavii cu insuficiență coronariană, unele semne caracteristice insuficienței circulatoare sînt nemodificate, semne care la același bolnavi dispar după tratamentul cu trinitrină. Deci, se poate susține că efectul este predominant asupra factorului durere. Este foarte probabil ca în acțiunea antianginoasă să contribuie mai mulți factori, dar efectul simptomatic antalgic este cel mai important.

Rezultă că utilizarea în angor a acestor IMAO nu este lipsită de pericol. Suprimînd durerea, fenomen care reține de la eforturi, semnalînd momentele în care circulația coronariană este foarte deficitară, se pot produce accidente grave.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea, IMAO trebuie administraţi numai în cazurile severe, rezistente la alte medicamente. Nu se vor utiliza IMAO în cazurile de gravitate medie, pentru că incită la efort, iar pe de altă parte au şi toleranţă redusă, în comparaţie cu alte medicamente antianginoase. Printre efectele secundare mai importante menţionăm : cefalee, ameţeli, hiperexcitabilitate cu insomnii, alte ori somnolenţă, tulburări vizuale, hipotensiune neprevăzută, tulburări de micţiune, constipaţie etc.

În tabelul alăturat sînt prezentaţi compuşii mai importanţi, asemănători ca proprietăţi farmacodinamice şi terapeutice. Ultimii compuşi, apăruţi recent, diferă de primii prin toleranţă mai mare şi efecte toxice mai reduse.

MEDICAŢIA HIPOCOLESTEROLEMIANTĂ

Există un paralelism între incidenţa şi gravitatea insuficienţei coronariene, pe de o parte, şi hipercolesterolemie, pe de altă parte. Bolnavii cu colesterolemie crescută au riscuri de 10 ori mai mari decît cei cu nivel normal. Hipercolesterolemicii prezintă, de obicei, şi tulburări de coagulare care măresc aceste riscuri. Scăderea hipercolesterolemiei ameliorează multe cazuri de insuficienţă coronariană.

Medicaţia utilizată astăzi în tratamentul hipercolesterolemiei este foarte variată, atît ca structură chimică, cît şi ca mecanism de acţiune (29).

În unele afecţiuni, în care complexul de simptome înglobează şi hipercolesterolemia, se foloseşte o medicaţie etiologică. Aşa, spre exemplu, se administrează insulină la diabetici, extracte tiroidiene la mixedematoşi etc. Substanţele folosite în sindromul de ateroscleroză constituie medicaţia hipocolesterolemiantă propriu-zisă.

Hipocolesterolemiantele se pot clasifica, în funcţie de mecanismul de acţiune, în 4 grupe :

1. Substanţe care reduc aportul de colesterol exogen : sitosterolii.

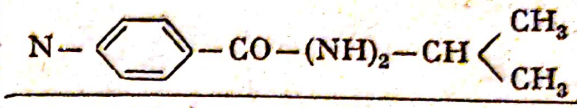
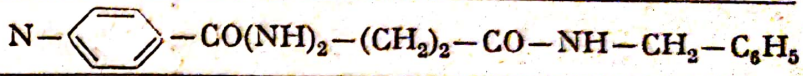
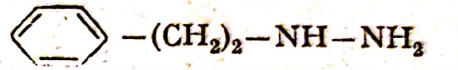
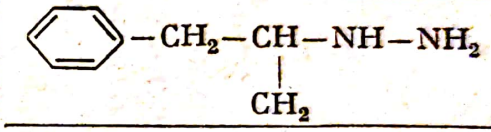
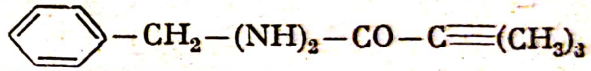
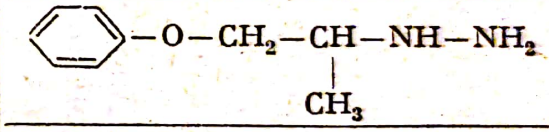
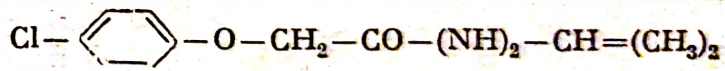
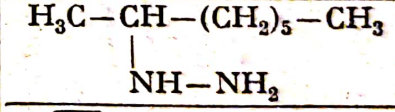
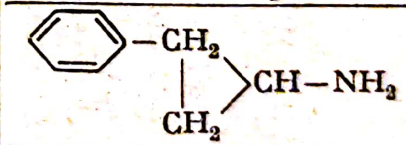
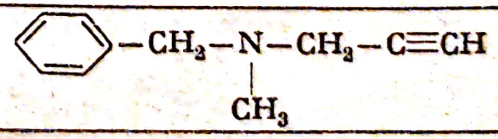
2. Substanţe care intervin în reglarea transportului sanguin : heparina, heparinoidele, derivaţii protaminici.

3. Substanţe care stimulează catabolismul sau grăbesc eliminarea metaboliţilor colesterolului : acizii graşi nesaturaţi, colereticele, acidul nicotinic.

4. Substanţe care inhibează parţial sinteza colesterolului : Atromidul, derivaţii acidului fenil-acetic, estrogenii etc.

Această clasificare este insuficientă, deoarece cunoştinţele în domeniul metabolismului colesterolului şi deci şi al mecanismului de acţiune a substanţelor hipocolesterolemice au încă multe lacune. În fig. 16 am încercat să redăm principalele etape

Principalele substanţe folosite ca IMAO *Tabelul II*

Denumirea internaţională	Denumirea comercială	Denumirea chimică	Structură
Iproniazid	Marsilid	Izopropil-hidrazida acidului izonicotinic	
Nialamid	Niamid	N-izonicotinil N'-(β[N benzilcarboxamido] etil) hidrazina	
Phenelezina	Nardil Nardelzin	β-fenil-etil-hidrazina	
Phenipirazina	Catron Cavodil	β-fenilizopropil-hidrazina	
Pivaloil-benz-hidrazina	Tersavid	N-trimetilacetil N'-benzil hidrazina	
Phenoxipro-pazina	Drazin	1-metil 2-fenoxietil-hidrazina	
Iproclozid	Sursum	Izopropil-hidrazida acidului paracloro-fenoxiacetic	
Hidrazin-2-octan	Nimaol	Sulfat de hidrazino-2-octan	
Tranicilpro-min	Parnat Tylciprin	2-fenil-ciclopropilamina	
Pargilin	Eutonyl	N-benzil N-metil 2-propinilamina	

Scanned with OKEN Scanner

metabolice ale colesterolului şi locul în care intervin diferite substanţe.

Dintre numeroasele preparate utilizate, puţine au o activitate experimentală netă, majoritatea fiind factori lipotropi,

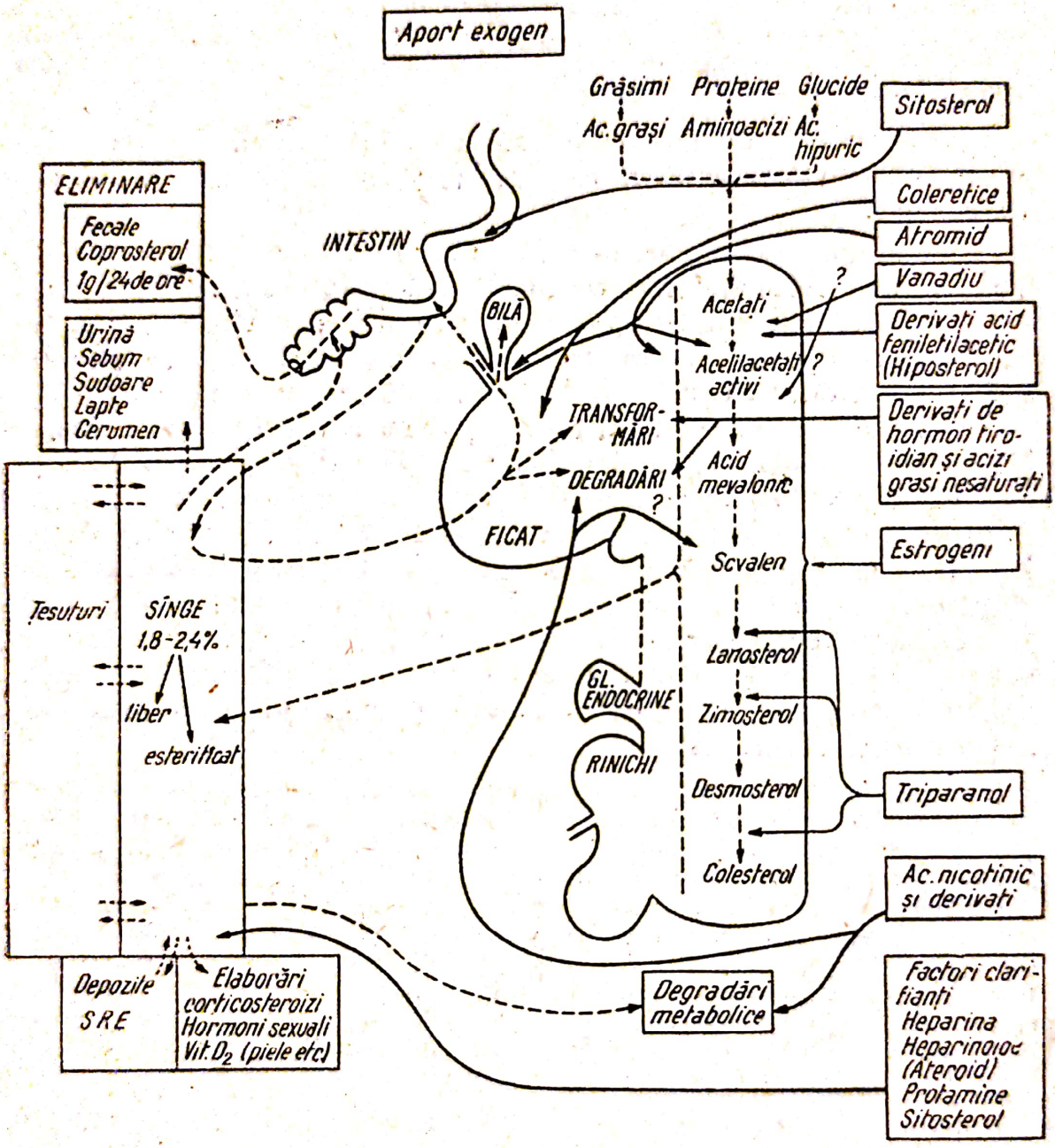


Fig. 16. — Metabolismul colesterolului în organism şi locul de acţiune a substanţelor hipocolesterolemiante.

preparate vitaminice (complex B, B_{12}, PP sau E) sau coleretice (cinară, sulfaţi, citraţi etc.).

Sitosterolii. Se găsesc în unele grăsimi vegetale ca uleiul de soia, de porumb, de grîu, de seminţe de bumbac, ca şi în trunchiurile unor copaci (pini). Dintre cei trei izomeri (α, β şi γ),

Scanned with OKEN Scanner

forma β este cea mai activă ca hipocolesterolemiantă, determinînd şi o scădere a β-lipoproteinelor şi a lipidelor serice totale.

În clinică se întrebuinţează amestecuri de *β-sitosteroli* şi *dihidro-β-sitosteroli* în cantitate de 10—15 g/zi, în trei prize, înaintea meselor. Mecanismul de acţiune ar fi prin competiţie, interferîndu-se în procesul esterificării colesterolului, proces necesar pentru absorbţie, sitosterolul esterificîndu-se mai uşor. S-a dovedit că în intestin sitosterolul formează cu colesterolul un complex greu solubil şi dispersabil, deci neresorbabil.

Preparatele de sitosteroli nu sînt întotdeauna active. De multe ori, bolnavul nu le suportă (produc anorexie, vărsături, diaree etc.).

Heparina şi heparinoidele. Clarifică serul hiperlipemic, proprietate independentă de aceea anticoagulantă. Clarificarea constă în transformarea grăsimilor neutre din chilomicroni în stare de soluţie în plasmă; concomitent, scade şi concentraţia grăsimilor neutre, care se hidrolizează în glicerină şi acizi graşi. În ateromatoza experimentală, heparina ar produce şi o mobilizare redusă a macromoleculelor lipidice din pereţii arteriali. S-a căutat să se corecteze dezavantajele heparinei, şi anume administrarea injectabilă şi acţiunea anticoagulantă. Heparina lipocaică este activă pe cale perlinguală. S-a observat existenţa unui cofactor care intervine în fenomenul de clarificare a serului, cofactor care parţial intră în structura heparinei şi parţial este prezent în ţesuturi. Acest cofactor este format din polizaharide sulfatate doar cu activitate clarifiantă, fiind lipsit de acţiune anticoagulantă.

Dintre heparinoide, cele sintetice, reprezentate de *esterii sulfurici de xilan, pectinele sulfatate, esterii metilglucozidici ai acidului poligalacturonic, heparinocidul* şi alţii, sînt polizaharide sulfatate, cu greutate moleculară mare. Pot fi administrate peroral, fiind rezistente la acţiunea sucului gastric. Au o toxicitate redusă şi sînt bine tolerate. *Heparinoidele naturale*, mai active decît cele sintetice, sînt extracte tisulare (cerebrale, gastrice, duodenale), din punct de vedere chimic compuşi de tip galacturonic. Printre cele mai cunoscute se numără şi *ateroidul*, fracţiune din extractele duodenale alcaline de porc şi bovine. Are o structură apropiată de a heparinei şi, în plus, un complex de proteine şi acizi nucleici Se administrează *per os* cîte 60 mg/zi, timp de 20 de zile, după care se continuă cu o doză de întreţinere de 20—30 mg/zi.

Protaminele. Unele structuri proteice simple cu greutate moleculară între 5 000 şi 1 000, formate dintr-un număr redus de aminoacizi, au acţiune clarifiantă asupra serului hiperlipemic *in vitro* şi *in vivo*. Efectul este dublu : scad colesterolul şi fracţiunile lipidice din ser. Aceste substanţe au însă numeroase dezavantaje care le fac inutilizabile în terapeutică (antigenitate, efecte antiheparinice cu creşterea coagulabilităţii, administrare dificilă etc.) şi de aceea s-a căutat să se obţină compuşi activi, însă bine toleraţi. Fracţiunea denumită 6 782, formată

Scanned with OKEN Scanner

din valină, izoleucină, glicocol, serină şi alanină în anumite proporţii, este activă *per os* şi intravenos, fiind bine tolerată.

Unul dintre preparate — *Solvosterolul* — dă ameliorare clinică şi biochimică, însă cu efecte tranzitorii. Observaţii pe modele experimentale de hipercolesterolemie cu ateromatoză, provocată la animale prin carenţă de metionină, au dus la întrebuinţarea acestui aminoacid şi a factorilor lipotropi în tratamentul ateromatozei.

Nu există însă nici o dovadă a eficacităţii acestor substanţe în hipercolesterolemia umană.

Hormonii tiroidieni. Cunoscîndu-se acţiunea hipocolesterolemiantă a hormonilor tiroidieni în hipercolesterolemia care însoţeşte insuficienţa tiroidiană, s-a căutat să se extindă utilizarea acestor hormoni. Datorită însă celorlalte acţiuni ale hormonului tiroidian, utilizarea acestuia este foarte restrînsă, mai ales la bolnavii coronarieni. Pentru a înlătura acest dezavantaj, s-au cercetat compuşi care să prezinte numai proprietăţi hipocolesterolemiante (11).

Astfel sînt dextroizomerii tiroxinei, *sodiumdextrotiroxina* (Coloxin) şi *sodiumdextrotriiodotironina*, care scad sinteza colesterolului. Coloxinul (4—8 mg/zi, peroral) produce o scădere a colesterolemiei pînă la 25—30%. Acţiunea se instalează lent (în 30 de zile) şi este maximă la 60—90 de zile. Acidul nicotinic potenţează efectele şi reduce fenomenele secundare.

Acidul nicotinic. Acidul nicotinic şi diferiţi derivaţi ai săi, au fost introduşi în terapeutica hipocolesterolemiantă de Altschull. La noi în ţară, numeroase cercetări clinice recente (20, 22) arată importanţa acidului nicotinic în terapia hipercolesterolemiei.

În doze de 3—6 mg/zi, *per os*, acidul nicotinic produce o reducere considerabilă a colesterolului la un procent de bolnavi în jurul a 60. Are dezavantajul unor fenomene secundare mai frecvente, în special cînd se depăşeşte doza de 4 g/zi. Se recomandă deci o doză eficace cît mai mică (în jurul a 3 g), stabilită de la caz la caz.

Dintre fenomenele secundare cele mai importante, menţionăm vasodilataţia cutanată, pruritul, placardele urticariene, tulburările gastrointestinale, anorexia, greaţa, vărsăturile, diareea, reactivarea unor ulcere gastroduodenale şi, mai rar, tulburările hepatice însoţite de icter. Fracţionarea dozelor zilnice în mai multe prize, administrarea în soluţii tamponate reduc în parte aceste fenomene.

Nicotinatul de aluminiu (Nicolex), *acidul 3-piridil-acetic* (Lioxone) are o toleranţă digestivă mai bună, dar determină toate celelalte fenomene secundare ale acidului nicotinic.

Mecanismul de acţiune, încă neprecizat, pare a fi datorit creşterii oxidării colesterolului, ca şi scăderii sintezei sale, mai ales la nivelul ficatului. Unii autori tind a acorda efectul hipocolesterolemiant unui metabolit al acidului nicotinic (acidul nicotinuric), care ar stimula catabolismul lipidic.

★

Plecînd de la unele observaţii clinice şi experimentale, din care rezultă că hiperlipemia este consecinţa unui exces de esterificare a colesterolului, prin acizi graşi saturaţi improprii, şi, de

Scanned with OKEN Scanner

asemenea, rezultanta unui deficit în acizi graşi nesaturaţi, s-a încercat tratamentul hipercolesterolemiei prin administrare de acizi graşi nesaturaţi.

Acizii graşi nesaturaţi. Printre cei mai utili se numără: acidul linoleic, cunoscut şi sub denumirea improprie de vitamină F, acidul linolenic şi acidul arahidonic.

Aceşti acizi graşi se găsesc în cantităţi mari în diferite uleiuri vegetale (soia, floarea soarelui, porumb, măsline etc.) şi în untura de peşte. Administrarea diferitelor preparate conţinînd aceşti acizi (Linodoxin, Linosclerin) produce o creştere a eliminării de colesterol prin bilă şi fecale, iar pe de altă parte pare să diminueze sinteza colesterolului.

Cercetări experimentale întreprinse la noi în ţară de Pavel şi colab. (38) asupra uleiului de germeni de porumb şi asupra margarinei (cu ulei de floarea soarelui şi de dovleac) au ajuns la concluzia că acţiunea antiateromatoasă la iepure se manifestă fără o scădere a lipemiei şi colesterolemiei. S-a constatat că gradul de protecţie antiateromatoasă nu depinde de gradul de saturare a uleiului. Astfel, acţiunea antiateromatoasă ar fi datorită, în parte, şi unui reziduu nesaponificabil conţinut în uleiurile respective, care ar avea acţiune sinergică cu aceea a uleiului.

Acizii graşi nesaturaţi sînt foarte importanţi ca principii dietetice în prevenirea ateromatozei.

Estrogenii. Atît în cercetări experimentale, cît şi în studii clinice, s-a dovedit că estrogenii au acţiune hipocolesterolemiantă şi antiateromatoasă.

După 4—6 săptămîni de tratament cu estrogeni (0,2—1 mg/zi etinil-estra, diol, peroral), se produce o scădere a colesterolului cu dispariţia sau ameliorarea fenomenelor clinice; efectele sînt maxime după trei luni de tratament. Dacă la femeie tratamentul este în general bine tolerat, la bărbat are inconvenientul celorlalte efecte estrogenice. Asocierea cu un androgenic (testosteron) antagonizează însă şi efectele hipocolesterolemiante, iar în cazul tratamentului la femeie trebuie să se ţină seama de eventuale accidente sau incidente (metroragii, tumefierea sînilor etc.).

După unele statistici făcute comparativ cu loturi-martor, s-a constatat că, administrat în doză de 200 mg/zi, timp de 5 ani, etinilestradiolul nu modifică cu nimic prognosticul bolii.

Mecanismul de acţiune pare a consta în inhibarea sintezei colesterolului la nivelul ficatului.

Triparanolul. În urmă cu cîţiva ani a fost lansat un medicament, *Triparanolul* sau Mer 29, foarte promiţător în tratamentul hipercolesterolemiei. Triparanolul — produs sintetic cu o structură apropiată de aceea a unor estrogeni — era lipsit de efecte estrogenice şi prezenta o activitate hipocolesterolemiantă intensă.

După cîţiva ani, triparanolul a fost interzis categoric pentru uz terapeutic, datorită fenomenelor secundare grave pe care le producea (cataractă, alopecie etc.).

Derivaţii acidului fenilacetic. Unii derivaţi ai acidului fenilacetic, dintre care feniletilacetamida (Hiposterol, Phenetamid), au acţiune hipocolesterolemiantă, producînd o scădere de 10—20% a colesterolului, după o administrare timp de 12—16 săptămîni (3—4 ori/zi, cîte 0,4 g). Acţiunea sa constă în oprirea sintezei la fazele iniţiale. Datorită apropierii structurale de precursorii colesterolului, substanţa ar bloca legarea acetaţilor activi şi deci ar împiedica transformarea lor către compuşii intermediari care intră în sinteza colesterolului (acid hidroximetilglutaric).

Scanned with OKEN Scanner

În terapeutică, aceşti compuşi produc unele fenomene secundare, ca puseuri trecătoare de hipercolesterolemie (mai ales în a treia şi a cincea săptămînă de tratament).

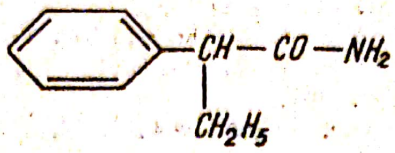


Fig. 17. — Feniletilacetamida (Hiposterol, Phenetamid).

Alţi inhibitori ai sintezei colesterolului. Dintre cei încercaţi în ultimii ani, sînt: *acidul metil-di-p-clorofenilpropilmalearic* (Benzmalacen), ca şi unii derivaţi difenilacetici şi mai ales compuşi conţinînd gruparea dimetilaminoetil (SKF 3301, SKF 7 723—A), acţionînd în faza de transformare a lanasterolului în zimosterol.

La sfîrşitul anului 1963 a apărut un nou hipocolesterolemiant sintetic, singurul compus cu o activitate importantă după retragerea Triparanolului. Compusul sintetizat şi cercetat pentru prima dată în Anglia este, din punct de vedere chimic, *etil-α-p-clorofenoxi-izobutirat* (CPIB, Atromid). Folosit ca atare, dar mai ales în asociere cu androsteronul (preparat denumit Atremid), produce o scădere a colesterolului sanguin (13).

Acidul α-fenilbutiric are activitate hipocolesterolemiantă datorită, probabil, unor asemănări structurale cu acizii graşi şi cu hormonul tiroidian. Atromidul determină o scădere a lipoproteinelor cu densitate mică, bogate în trigliceride şi colesterol, o scădere a fosfolipidelor şi a lipemiei postprandiale.

Cercetări clinice pe mai mult de 200 de bolnavi cu fenomene ischemice miocardice au arătat că Atromidul produce o scădere constantă a colesterolului, cu ameliorare clinică, fără să se poată preciza încă dacă influenţează sau nu, în mod semnificativ, mortalitatea prin arterioscleroză.

Efectele secundare sînt rare (greţuri, inapetenţă), dispărînd, de cele mai multe ori, în timpul tratamentului. În medie, 50% din bolnavi prezintă o creştere ponderală care, în parte, ţine şi de retenţia hidrosalină, produsă de medicament. În unele cazuri de insuficienţă cardiacă incipientă, Atromidul poate produce o accentuare a fenomenelor clinice, necesitînd instituirea unui tratament cardiotonic. Dozele medii sînt de 1,5 g, la indivizii cu greutate sub 55 kg, 2 g, la cei sub 80 kg, şi 2,50 g la cei cu greutatea peste 80 kg.

Primele observaţii asupra unui efect antiateromatos al *sărurilor de vanadiu* se datoresc lui Curran şi Costello (citaţi de 43). Aceste substanţe par să inhibeze sinteza colesterolului într-o fază iniţială, fapt care ar avea avantajul că nu dau naştere la o acumulare de produşi intermediari, nocivi pentru organism. În doze de 100—125 mg/zi sînt bine tolerate.

Unii autori recomandă potenţarea acţiunii sulfatului de vanadiu, prin administrarea unor doze mici de acid feniletilacetic.

Numeroase alte substanţe au acţiune hipocolesterolemiantă, dar mai redusă. S-a observat astfel că *neomicina*, în doze orale de 1,5—2 g/zi scade în unele cazuri, cu aproximativ 20% colesterolul seric. Se pare că acţiunea ar fi datorită modificărilor pe care antibioticul le aduce florei intestinale, schimbînd astfel succesiunea transformărilor suferite de acizii biliari în intestin şi prin aceasta, diminuînd absorbţia lor. Compensator, ficatul ar produce o biosinteză crescută de acizi biliari, plecînd de la colesterol. Ipoteza este însă discutabilă, deoarece alte modificări ale florei, obţinute prin alte antibiotice, nu determină scăderea colesterolului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Bretschneider H. J. — 69 Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden, 22—25.IV.1963.
2. Bekhteieva L. I. — *Klin. Med.* (*Wien*), 1956, vol. 34, nr. 6, p. 46.
3. Bruckner I., Stănescu M., Lăzărescu R., Ion C. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 7, p. 861.
4. Ceserman T. — *J. clin. exp. Psychopath.*, 1958, vol. 19 (supl.), nr. 1, p. 169.
5. Charlier R. — Vasodilatateurs coronnariens, Ed. Gauthiers Villars, Paris, 1962.
6. Chevalier h., Simon J. — *Amer. Heart J.*, 1959, vol. 58, p. 120.
7. Cossio P. — *Amer. Heart J.*, 1958, vol. 56, p. 113.
8. Dobrescu D. — *Viața med.*, 1962, nr. 3.
9. Dimitriu C. Gh., Schächter A., Maximilian V., Filipescu Z. — *Med. Interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 5, p. 625.
10. Dobreanu-Enescu Viorica, Harnagea P., Teodorini S., Molnar C. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 5, p. 619.
11. Drăghici D. — *Viața med.*, 1963, vol. 10, nr. 4, p. 229.
12. Gaddum J. H. — Adrenergic mechanism, Ed. Churchill, Londra, 1960.
13. Godard P. — *Med. et Hyg.* (*Genève*), 1964, vol. 641, p. 449.
14. Grandjean J. R. — *Fiches. méd. Acquis. thérap.*, 1962.
15. Hunter D. J. — *Amer. Heart. J.*, 1962, vol. 63, p. 143.
16. Iliescu C. C., Mihăilescu V. V., Enescu R., Clej V., Sbenghe S. — *Viața med.*, 1963, vol. 10, nr. 9, p. 595.
17. Iliescu C. C., Dănescu C., Mihăilescu V. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 2, p. 225.
18. Iliescu C. C., Rădescu R., Iliescu A., rădulescu M. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 7, p. 857.
19. Iliescu C. C., Iliescu M., Domocoș G., Iacobini P., Constatinescu S., Nițu S. — *Viața med.*, 1964, vol. 11, nr. 1, p. 9.
20. Iliescu C. C., Iliescu M., Iacobini P., Constantinescu S., Nuțu S. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 1, p. 39.
21. Iliescu C. C., Ghiță M. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 6, p. 703.
22. Iliescu M., Domocoș G., Iacobini P., Constatinescu S., Iliescu C. C. — *Med. interna* (*Buc.*), 1964, vol. 16, nr. 3, p. 301.
23. Janney J. G., Gérard P. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, vol. 4, nr. 6, p. 720.
24. Kisella D., Troup D., Mc. Gregor M. — *Amer. Heart. J.*, 1962, vol. 63, nr. 2, p. 146.
25. Kutschke H. J., Wölfer H. J., Igata A., Becker G. — *Münch. med. Wschr.*, 1963, vol. 105, nr. 25, p. 1 305.
26. Manolescu E., Popescu E. A. — *Viața med.*, 1962, vol. 143, nr. 3.
27. Manolescu E., Manolescu A. — *Viața med.*, 1960, nr. 8, p. 673.
28. Marcu C., Dobrescu D., Popescu E. — *Viața med.*, 1961, vol. 8, nr. 22, p. 1 885.
29. Marcu C., Manolescu E. — *Viața med.*, 1962, nr. 3, p. 149.
30. Makinnon J. — *Practitioner*, 1960, vol. 185, p. 557.
31. Marty J., Meriaux J. — *Concours méd.*, 1962, vol. 41, p. 5 353.
32. Mihăilescu V. V., Clej V., Enescu R., Sbenghe S. — *Med. interna* (*Buc.*), 1964, vol. 16, nr. 1.
33. Moga A. — *Med. interna* (*Buc.*), 1964, vol. 16, nr. 3, p. 373.
34. Minz B., Thuillier J. — *C. R. Soc. Biol.* (*Paris*), 1959, vol. 153, p. 1 962.
35. Michel D. — *Med. klin.*, 1960, vol. 55, p. 1 428.
36. Nicolaescu V., Sîrbulescu R., Anghel E., Cîmpeanu S., Teodorescu P. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 5, p. 631.

Scanned with OKEN Scanner

37. Patel N., Mock D., Calmore J., Clarck M. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, vol. 4, nr. 6, p. 740.
38. Pavel I., Chișiu N., Ceaușu G., Tănăsescu N. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 3.
39. Pater G. A., Baird D. M., Griswald H. — *Amer. Heart. J.*, 1962, vol. 63, nr. 6, p. 754.
40. Peart W. S. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1962, vol. 2.
41. Perrault M., Simon P. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, vol. 14, nr. 3, p. 329.
42. Pinelli L., Guelfi E., Vinci A. — *Minerva med.* (*Torino*), 1964, vol. 55, p. 479.
43. Solomon R. D., Amromin G. D. — *Med. et Hyg.* (*Genève*), 1963, p. 602 și p. 637.
44. Soubie P., Chice P., Carlotti J., Baillet J. — *Presse méd.*, 1951, vol. 62, nr. 40, p. 847.
45. Sperber R., Degraff A. — *Amer. Heart. J.*, 1963, vol. 65, nr. 2.
46. Taylor S. H., Sutherland G. R. — *Amer. Heart. J.*, 1962, vol. 63, nr. 2, p. 239.
47. Teodorescu P., Sîrbulescu R., Pompilian P., Degeratu I., Țincu S. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 5, p. 631.
48. Vovsi M. S., Karpmann V. I., Khody Zade M. Kh. — *Ter. Arh.*, 1958, vol. 30, nr. 1, p. 3.
49. Zaimis E. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1964, vol. 4, p. 365.

Scanned with OKEN Scanner

STADIUL ACTUAL AL ANTIBIOTERAPIEI ŞI CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Dr. I. Zamfirescu

Dat fiind imensul număr de substanţe antimicrobiene (antibiotice şi chimioterapice) care se descoperă şi se experimentează mereu în lume — lăsînd la o parte substanţele cu acţiune specială, mai limitată, asupra virusurilor, ciupercilor, protozoarelor, metazoarelor — se impune ca orice nou antibiotic sau chimioterapic socotit util în tratamentul infecţiilor să fie inclus, pentru o mai uşoară înţelegere şi reţinere a proprietăţilor generale de acţiune, în unul din *cele trei mari grupuri de antibiotice şi chimioterapice* :

I. Substanţe cu spectru de activitate antimicrobiană de *tip penicilinic* (prototip—penicilina) care au acţiune caracteristică asupra *bacililor gram-pozitivi* [1] şi, în plus, asupra tuturor cocilor, atît gram-pozitivi, cît şi gram-negativi (în acest grup sînt incluse, pe lîngă peniciline, eritromicina, novobiocina, oleandomicina etc.).

II. Substanţe cu spectru de activitate antimicrobiană de tip *streptomicinic* (prototip—streptomicina) care au acţiune caracteristică asupra *bacililor gram-negativi* şi, în plus, asupra cocilor gram-pozitivi şi negativi şi, într-un grad mai mic sau mai mare, asupra bacilului Koch (în acest grup este inclusă şi seria de substanţe antimicrobiene ca neomicina, kanamicina, paromomicina etc.).

---

[1] Bacilii gram-pozitivi sînt : bacilul cărbunos, bacilul difteric şi bacilii anaerobi (ai gangrenei gazoase, tetanic, botulinic) ; restul de bacili din patologie, cu foarte rare excepţii (ca *B. monocitogenes hominis* şi bacilul erizipeloidului Rosenbach), sînt gram-negativi.

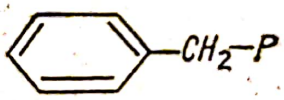
III. Substanţe cu spectru de activitate antimicrobiană de *tip larg* [1] (prototip—cloramfenicolul), cu acţiune atît asupra bacililor *gram-pozitivi* (ca penicilina), *gram-negativi* (ca streptomicina), cît şi asupra tuturor cocilor; *în plus, au acţiune foarte eficientă şi asupra rickettsiilor.* (În această grupă sînt incluşi toţi derivaţii de tetraciclină).

Această clasificare a antibioticelor este cu atît mai utilă, cu cît cele trei mari tipuri de antibiotice prezintă, adesea, *mari asemănări* între ele, în cadrul aceluiaşi tip, nu numai prin spectrul antimicrobian [2] (şi deci şi prin indicaţiile clinice), dar şi prin formula lor chimică, modul de vehiculare în organism, efecte toxice, rezistenţă încrucişată etc. Pe baza acestei clasificări (vezi tabelul), vom trece în revistă starea actuală a celor mai importante antibiotice şi chimioterapice.

I. *GRUPA ANTIBIOTICELOR DE TIP PENICILINIC*

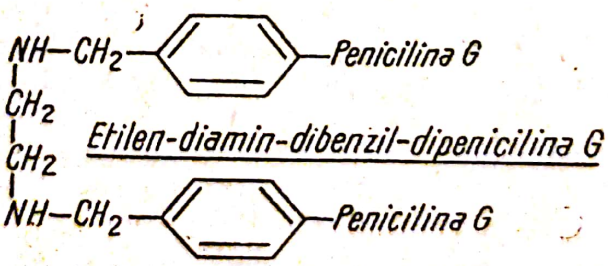
A. În această grupă, o mare parte din antibiotice este formată de *subgrupa penicilinei şi a derivaţilor ei.*

În prezent, în grupa penicilinelor, în afară de *penicilina uzuală* (penicilină G) sau benzil-penicilina, adică penicilina



Benzil — P

foarte solubilă, care se administrează parenteral, cu *acţiune imediată* şi de al doilea tip, *penicilina-depozit* (cu activitate tardivă), cu reprezentantul cel mai util *dibenzil-etilen-diamin-dipenici-*



[1] Sulfamidele şi derivaţii de nitrofuran, consideraţi în general ca avînd spectru larg de acţiune antimicrobiană, sînt mai apropiaţi în realitate de tipul streptomicinic, prin acţiunea lor în special asupra bacililor gram-negativi, asupra tuturor cocilor, într-un oarecare grad asupra bacilului Koch (sulfonele şi nitrofuranul) şi prin lipsa totală de acţiune asupra rickettsiilor.

[2] Se înţelege că, pentru o corectă terapie cu antibiotice şi chimioterapice, nu se va renunţa niciodată la antibiogramă şi nici la alte metode de cercetare a calităţilor antimicrobiene ale agentului patogen.

Scanned with OKEN Scanner

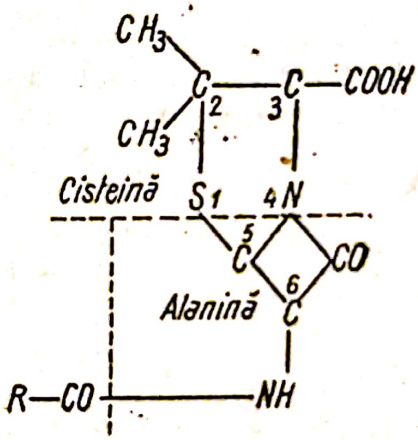
lina [1] (benzatinpenicilina, bi- sau dicilina, extencilina DBED etc.,), există încă trei tipuri de penicilină :

1. *Penicilinele perorale* (rezistente la aciditatea gastrică, dar cu acelaşi spectru antibacterian, ca şi penicilina uzuală).

2. *Penicilinele antipenicilinazice* (cu capacitatea esenţială de rezistenţă la acţiunea penicilinazei stafilococice şi, în felul acesta cu acţiune extinsă şi asupra stafilococilor deveniţi rezistenţi la penicilina uzuală).

3. *Penicilinele cu spectru lărgit de acţiune* (adică cu acţiune şi asupra bacililor gram-negativi, chiar şi asupra bacilului tific).

Aceste ultime trei tipuri de peniciline (cu excepţia penicilinei „V" sînt *peniciline semisintetice*, întrucît se obţin prin adaosul, pe cale chimică, a unor catene laterale (*R*) la nivelul polului alaninic al nucleului obţinut pe cale naturală, biologică (culturi de *Penicillium*) şi comun tuturor penicilinelor : acidul 6-amino-penicilanic [2].



Acid 6-amino-penicilanic

1. *Penicilinele perorale.* Faţă de penicilina G (uzuală), aceste peniciline au avantajul că *pot fi utilizate pe cale bucală, fără a li se micşora sau pierde eficacitatea.*

Toate penicilinele semisintetice de tipul penicilinelor perorale folosite în practică nu au dat rezultate superioare celor obţinute prin întrebuinţarea *peni-*

---

[1] Atît DBED-penicilina, cît şi alte peniciline cu acţiune întîrziată (depozit), cum ar fi procain-penicilina sau penicilinele combinate cu Ca, Fe, se caracterizează prin aceea că modificarea chimică (care întîrzie eliminarea) se realizează pe nucleul de penicilină G (benzil-penicilina), la care adaosul chimic se face la polul cisteinic al formulei acidului penicilanic. Aşa se explică şi de ce spectrul antimicrobian este identic cu acela al penicilinei G.

[2] Pentru citirea şi reţinerea mai uşoară a denumirii chimice a diferitelor peniciline, vom considera, totdeauna, ataşată de nucleul acid-6-amino-penicilanic (*P*), şi gruparea carbonil (*CO*), la care se adaugă radicalul chimic caracteristic fiecărei peniciline (*R*).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

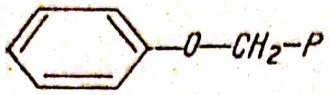
Clasificarea antibioticelor şi chimioterapicelor antibacteriene uzuale

Substanţe de tip penicilinic cu acţiune: — asupra bacililor gram-pozitivi — asupra tuturor cocilor gram-pozitivi şi negativi	Substanţe de tip streptomicinic cu acţiune: — asupra bacililor gram-negativi; — asupra tuturor cocilor gram-pozitivi şi negativi — asupra B.K.	Substanţe cu spectru larg de acţiune — asupra tuturor cocilor şi bacililor, precum şi asupra Rickettsiilor
Grupa penicilinei şi a derivaţilor ei — Penicilină G — Peniciline-depozit (tip DBED) — Peniciline perorale (aceeaşi acţiune cu a penicilinei G) — Peniciline antipenicilinazice — Peniciline cu spectru „lărgit"[1] *Grupa macrolidelor* (Eritro- şi similare) Eritromicina Novobiocina Oleandomicina Spiramicina Carbomicina *Grupa antibioticelor diverse de tip penicilinic* *Neloxice* Stafilomicina Pristinamicina Kitasamicina Rifamicina Fucidina *Toxice* Vancomicina Ristocetina Bacitracina Tirotricina	*Grupa streptomicinei şi a celor asemănătoare ei ca formulă chimică* (oligozaharide) Streptomicina şi dihidrostreptomicina Kanamicina Paromomicina Neomicina Aminosidina Soframicina Viomicina *Grupa antibioticelor de tip peptidic* Cicloserina Polimixina Colimicina Albomicina Ferrimicina A *Grupa sulfamidelor şi nitrofuranilor* *Sulfamidele:* — cu acţiune generală — neresorabile — pentru infecţii urinare — depozit *Nitrofuranii* Nitrofurazona Nitrofurantoina etc.	*Grupa cloramfenicolului* Cloramfenicolul Tiamfenicolul *Grupa tetraciclinelor* 7-clortetraciclina 5-oxitetraciclina Tetraciclina Pirolidin metil tetraciclina (Reverin) 6-demetil-clortetraciclina 6-metilen-5-oxitetraciclina 6-Lizin metilen tetraciclina (Lymeciclina)

[1] Pentru uşurinţa descrierii, acest tip de penicilină a fost inclus în această grupă (de tip penicilinic), şi nu în grupa antibioticelor cu spectru larg, care, de fapt, au acţiune şi asupra rickettsiilor (cum nu are penicilina cu spectru lărgit).

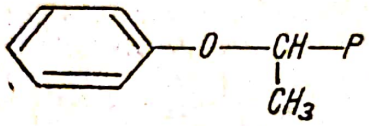
Scanned with OKEN Scanner

cilinei V naturale (fen[1]-oximetil-penicilina) la fel de rezistentă la aciditatea gastrică şi de mult timp utilizată pe cale orală în terapeutică.



Fen oxi metil

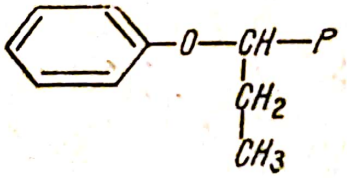
Radicalele diverselor peniciline semisintetice de acest tip sînt extrem de asemănătoare radicalului penicilinei V naturale, nedeosebindu-se de acesta decît printr-un număr de carboni ataşaţi la gruparea metil. Astfel, pentru prima penicilină semisintetică întrebuinţată (2), *Phenoticillina* (fenoxietil-penicilina), formula este următoarea :



Fen oxi etil

Posologia uzuală este de 1,5—2 g/zi, la adult, în 4 prize.

Altă penicilină semisintetică de acest tip este *Propicillina* (fenoxipropil-penicilina). Are proprietăţi antibacteriene şi farmacodinamice foarte asemănătoare *Phenetcillinei.* Se remarcă, de altfel, izbitoarea asemănare a formulei chimice.



Fen oxi propil

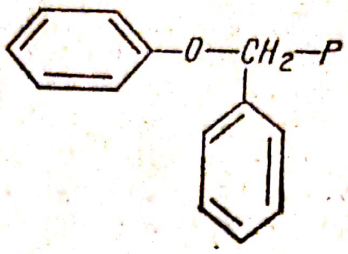
Este interesant de remarcat că s-au sintetizat peniciline asemănătoare cu grupările chimice caracteristice corespunzătoare omologilor superiori ai metanului, adică de tip butil (C_4) $CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$, pentil (C_5) $CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ şi chiar de tip hexil (C_6) $CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ dar nu s-au obţinut efecte evident superioare penicilinei V naturale.

Într-adevăr, prin testarea acestor peniciline cu stafilococul standard (nesecretor de penicilinază), s-a observat (3) că, cu cît lanţul catenei laterale este mai lung, cu atît este necesară o concentraţie mai mare a antibioticului *in vitro*, spre a se putea obţine acţiunea antibacteriană a penicilinei precedente, cu catena laterală mai scurtă. Nici alte peniciline obţinute prin adaosul de radical fenil

---

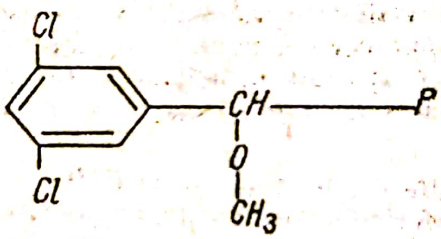
[1] A nu se face confuzie între gruparea fenil (C_6H_5-) şi gruparea benzil ($C_6H_5-CH_2-$).

(lîngă metilul de bază al penicilinei V naturale) — catenă ciclică, deci, în loc de catenă liniară — nu au dus la vreo ameliorare evidentă antibacteriană a acestui tip de penicilină (4). Acest preparat este denumit *fenoxibenzil-penicilină.*



Fen oxi benzil P

Un preparat nou (5), cu formulă foarte asemănătoare penicilinei G, dar diclorat la nucleul benzenic (plus un grup metoxi), denumit *Clometocillina,* este o penicilină perorală semisintetică (60); se elimină mai lent şi poate fi adminis-



Diclorbenzil meloxi

trată (1 g în 24 de ore) la interval de 8 şi chiar 12 ore, spre deosebire de celelalte peniciline perorale, care trebuie administrate la 4—6 ore.

Se remarcă tendinţa de a se obţine peniciline semisintetice perorale cu catene laterale din ce în ce mai lungi pentru motivul că aceste tipuri de penicilină au o *uşoară* acţiune şi asupra stafilococilor secretori de penicilinază, iar, pe de altă parte, timpul de eliminare din organism este ceva mai lung (3). În general, penicilinele semisintetice din această categorie (ca şi penicilina V) nu se întrebuinţează decît în infecţii benigne, de obicei streptococice. Deoarece cu aceste preparate, administrate în doze mari, se pot realiza concentraţii sanguine înalte de penicilină, comparabile cu cele obţinute prin penicilina G (10—20 milioane) ele ar putea înlocui penicilina G în septicemiile cu germeni sensibili la penicilină, pentru a evita durerile provocate bolnavilor în urma injecţiilor cu cantităţi enorme de penicilină G (7).

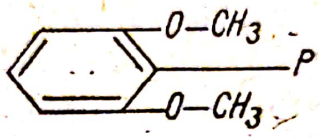
Totuşi, pentru a avea o siguranţă mai mare privind eficacitatea tratamentului, în cazul întrebuinţării penicilinelor perorale în afecţiuni grave ca septicemii, endocardite microbiene, este necesar să se controleze concentraţia sanguină de penicilină care trebuie să fie cel puţin corespunzătoare penicilinemiei obţinute printr-o cantitate echivalentă de penicilină G. În orice caz, nu trebuie pierdut din vedere niciodată avantajul enorm pe care-l pot furniza, în fazele acute ale unei septicemii, perfuziile intravenoase de penicilină G care permit obţinerea unor titruri sanguine imposibil de egalat prin penicilinele perorale.

Trebuie reţinut că aceste peniciline semisintetice perorale (ca şi penicilina V) care au toleranţă digestivă bună este bine să fie utilizate în special în infecţiile cu germeni sigur sensibili la penicilină (erizipel, angine streptococice, scarlatină) şi de gravitate medie, precum şi în tratamentul curativ şi preventiv al reumatismului poliarticular acut. În cazul septicemiilor cu germeni sensibili la penicilină,

deocamdată este bine să se înceapă tratamentul cu penicilina G și numai ulterior, în funcție de evoluția cazului, să se substituie penicilina G prin peniciline perorale. Ideea generală că penicilina G este antibioticul de bază în infecțiile cu stafilococi sensibili la penicilină rămîne valabilă (57).

2. *Penicilinele antipenicilinazice* (rezistente la penicilinază). Aceste tipuri de peniciline, care reprezintă un mare progres în tratamentul cu antibiotice, s-au dovedit foarte utile în infecțiile stafilococice care, în prezent, sînt datorite în proporție de 80% unor tulpini de stafilococ rezistente la penicilina G.

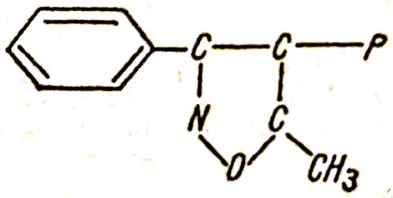
a) Prototipul acestui grup — *meticilina* (*Stafcillina* BRL 1 241, *Celbenin* etc.) — este, din punct de vedere chimic, *dimetoxi-fenilpenicilină* și s-a constatat, încă din 1961, că este complet netoxic și că dă rezultate foarte bune în septi-



Fenil dimetoxi

cemiile foarte grave cu stafilococ rezistent (8). În asemenea septicemii este necesar, uneori, să se administreze, parenteral, pînă la 25 g meticilină/zi, ceea ce echivalează cu 15—20 milioane penicilină G (9) (în literatura de specialitate s-au semnalat, totuși, foarte rar unele fenomene de tip pseudoinfecțios la meticilină) (6).

b) Din același grup face parte *oxacilina* (BRL 1 400, Stapenor etc.). Este fenil-metil-izooxiazolil [1]-penicilină. Această penicilină sintetică de dată mai recentă



Fenil izooxiazolil metil

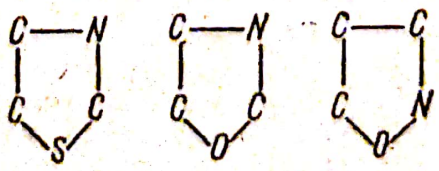
pe lîngă faptul că este de cinci ori mai activă decît meticilina (10) (necesitînd, pentru inhibarea creșterii stafilococilor secretanți de penicilinază, concentrații chiar mai mici de 1 γ/ml) (5), *mai are avantajul că poate fi administrată și pe cale orală*, deoarece este stabilă în mediul acid al stomacului (de fapt nivelurile sanguine obținute pe cale orală sînt, totuși, mai mici și mai inconstante decît cele obținute pe cale parenterală).

Ca și meticilina, oxacilina trebuie rezervată stafilococilor rezistenți la penicilina G; trebuie amintit însă că față de ceilalți germeni, spectrul antibacterian este identic cu acela al penicilinei G.

Posologia uzuală este de 2—3 g în 24 de ore (administrate la interval de 4—6 ore, deoarece se elimină rapid) și de 100 ml/kilocorp, la copil. Aceste doze pot fi depășite mult fără nici un pericol.

---

[1]

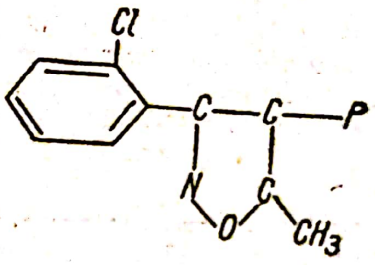


Tiazol *Oxiazol* *Izooxiazol*

Cu aceste două medicamente încercările recente de tratament în septicemiile cu stafilococ rezistent la penicilină au dat rezultate bune în proporție de peste 80% din cazuri (11, 12, 13, 14). Ineficacitatea clinică de 20% a penicilinelor antipenicilinazice, precum și, mai ales, faptul că se întîlnesc și tulpini de stafilococ de obicei cu rezistență încrucișată la aceste două antibiotice (rezistență prin mecanism deosebit de acela prin secreție de penicilinază) ne împiedică să fim foarte optimiști în legătură cu rezistența stafilococilor, în viitor, la Meticilină și Oxacilină. Într-adevăr, Chabbert și Baudens (15) au găsit 10 tulpini de stafilococ rezistente, din 83 cercetate, provenite de la diferiți bolnavi cu infecții stafilococice care nu au putut fi vindecați printr-un tratament intens cu diferite antibiotice în spitalele din Paris.

Din fericire, în prezent, tulpinile naturale de stafilococ (neselectate în spitale) rezistente la aceste două peniciline sînt încă foarte rare (16).

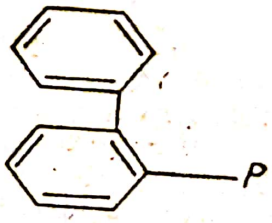
c) *Cloxacilina* (Orbenin, BRL 1 621), care este foarte apropiată din punct de vedere chimic de oxacilină, de care diferă doar prin adaosul unui atom de Cl la nucleul fenilic al oxacilinei, are proprietăți foarte asemănătoare cu acest ultim tip de penicilină.



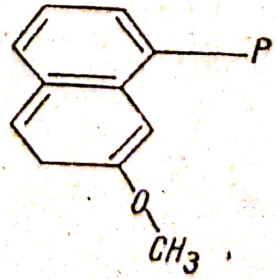
Clorfenil izooxiazolil metil P

Administrată peroral, *cloxacilina are o absorbție mai bună decît Oxacilina.*

d) *Ancilina* este tot o penicilină cu acțiune eficientă asupra stafilococilor deveniți rezistenți la penicilină, care se administrează tot *per os*. Este difenilpenicilină.



e) *Nafcillina* (17, 18) este o penicilină semisintetică foarte recentă, foarte activă asupra *stafilococilor secretanți de penicilinază*. Ca formulă chimică, după cum se deduce și din denumire, are naftalen (în loc de *benzen*)legat de o grupare „metoxi".

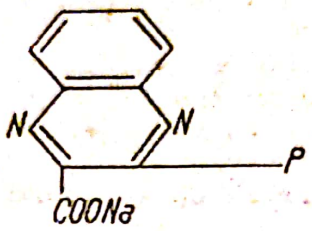


Naftil meloxi

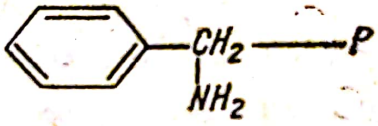
Absorbția perorală nu este mai bună decît a celor două peniciline precedente, iar calea intramusculară, foarte eficientă, este foarte dureroasă, necesitînd adaos de novocaină.

În privința cuplării cu proteinele plasmatice, dintre aceste 5 antibiotice meticilina este cel mai puțin cuplată (și deci poate pătrunde mai bine în intimitatea țesuturilor), iar *Nafcilina este cel mai strîns legată de proteinele plasmatice*, realizînd astfel o concentrație mai ridicată și mai prelungită în sînge.

O ultimă penicilină tot cu nucleu naftalenic (devenit heterociclic prin substituire a 2 C cu 2 N) comparabilă cu Nafcillina este *Quinacillina* (60).



3. *Penicilinele cu spectru lărgit de acțiune* (au acțiune și asupra bacililor gram-negativi, dar nu și asupra rickettsiilor, ca adevăratele antibiotice cu spectru larg). În prezent, această proprietate, total neobișnuită penicilinelor [1], de a acționa și asupra bacililor gram-negativi o are produsul de semisinteză denumit *Ampicillina* (BRL 1 321, Penbritin etc.), adică amino-benzil-penicilina : trebuie



Benzil *amino*

remarcată deosebirea chimică minimă dintre Ampicillină (o grupare amino în plus) și penicilina G → —CH_2— P (benzil-penicilina), față de marea deosebire

Benzil

din punctul de vedere al spectrului antibacterian de acțiune. Această mică deosebire chimică mai realizează și proprietatea ca amino-benzil-penicilina să fie stabilă și în mediul gastric acid și deci să poată fi activă și pe cale orală.

Ampicillina, activă în general asupra cocilor în măsură ceva mai mică decît penicilina G, este inactivă asupra stafilococilor secretori de penicilinază și asupra bacilului piocianic, dar este foarte activă față de *Hemophilus influenzae, Neisseria și Shigella* (19). Activitatea sa este mai inconstantă asupra colibacilului și proteului (tulpinile insensibile sînt, desigur, secretoare de penicilinază).

Ceea ce dă mare valoare Ampicillinei sînt rezultatele foarte bune obținute *in vitro*, față de toate tulpinile de salmonele ; într-adevăr, concentrații între 0,25 și 1 γ/ml — adică concentrații de cîteva ori mai joase decît cele de cloramfenicol și tetracicline — inhibează dezvoltarea acestor germeni gram-negativi.

Ceea ce mărește și mai mult teoretic valoarea acestui nou antibiotic este faptul că Ampicillina păstrează și față de bacilii gram-negativi acea proprietate caracteristică penicilinelor (pe care nu o au antibioticele cu spectrul larg), și

---

[1] Vechea valin-penicilină (cefalosporina) : $COOH-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2-CH_2-P$ este unica penicilină *naturală* cu spectrul de acțiune lărgit, fiind activă și asupra bacililor gram-negativi. Încercările făcute în tratamentul febrei tifoide cu acest preparat nu au putut egala în rezultate cloramfenicolul.

anume *de a fi și bactericidă* în concentrații foarte apropiate concentrațiilor bacteriostatice.

Dacă la lipsa de toxicitate cvasi-totală a acestui derivat de penicilină (deși nu este exclusă posibilitatea apariției unei enterocolite acute cu germeni rezistenți în cursul unui tratament prelungit) se adaugă și faptul că Ampicillina se elimină în concentrații mari atît prin urină, cît și prin bilă (deci cu mare potențial de acțiune asupra germenilor la acest nivel), se înțelege marele optimism stîrnit, la descoperirea acestui antibiotic, cu privire la utilizarea lui în terapeutică.

Primele rezultate clinice satisfăcătoare (20) (posologie la adult de 1,5—2 g *per os*, 4 prize în 24 de ore) s-au înregistrat în special în infecțiile urinare, biliare și intestinale (27).

S-au obținut rezultate bune și în septicemiile cu bacili gram-negativi, în endocarditele bacteriene, în suprainfecțiile bronhopulmonare cu bacili Pfeiffer (21).

În orice caz, adevărata valoare a Ampicillinei, în afară de întrebuințarea ei în diversele infecții localizate sau generalizate cu bacili gram-negativi (pentru care există destule antibiotice foarte utile), o constituie utilizarea sa în tratamentul febrelor tifoparatifoide, unde numărul de antibiotice active este mult mai limitat (derivați de cloramfenicol și, în lipsă, nitrofuran).

Esențialul ar fi ca, avînd în vedere calitățile în plus ale Ampicillinei față de cloramfenicol (atinge titruri de 3—4 ori mai înalte de antibiotic în sînge decît cloramfenicolul, este bactericidă și nu bacteriostatică, se excretă în cantități mai mari prin bilă, nu are unele efecte toxice atribuite cloramfenicolului), rezultatele clinice să fie cel puțin egale cu ale acestuia.

Cercetări foarte recente (22, 23, 21, 25, 26) au arătat că întrebuințarea Ampicillinei pe loturi mai importante de bolnavi cu afecțiuni tifoparatifoide nu este, în general, de preferat cloramfenicolului.

Dezavantajele sînt următoarele:

a) aproximativ 10—15% din bolnavi nu răspund la tratamentul cu Ampicilină și necesită înlocuirea medicamentului prin cloramfenicol;

b) la bolnavii la care tratamentul se începe după a 7-a zi de boală, febra scade după un interval de timp aproape dublu față de clorocid, în general în aproximativ 6—8 zile, în loc de 3—5 zile;

c) poate da importante reacții de sensibilizare, chiar la bolnavii fără sensibilizare anterioară la penicilină (din acest motiv, 18 din 80 de bolnavi au necesitat schimbarea antibioticului cu cloramfenicol) (25);

d) Ampicillina este un medicament mult mai scump decît cloramfenicolul.

Avantajele Ampicillinei, apreciate prin prisma rezultatelor obținute pînă în prezent în tratamenul febrelor tifoide, sînt următoarele:

α) după tratamentul cu Ampicilină, numărul purtătorilor intestinali de bacili tifici sau paratifici se reduce cu jumătate față de cei care au urmat tratamentul cu cloramfenicol; din 29 de bolnavi tratați alternativ cu cloramfenicol și Ampicilină sau invers, nu a mai rămas nici un purtător (23);

β) recăderile sînt ceva mai rare după tratamentul cu Ampicilină, decît după cel cu cloramfenicol și cedează tot la Ampicilină;

γ) Ampicillina dă rezultate mai bune decît cloramfenicolul în tratamentul purtătorilor biliari asimptomatici (25, 26);

Δ) poate rămîne un medicament eficient de rezervă în cazurile care au eșuat la tratamentul cu cloramfenicol.

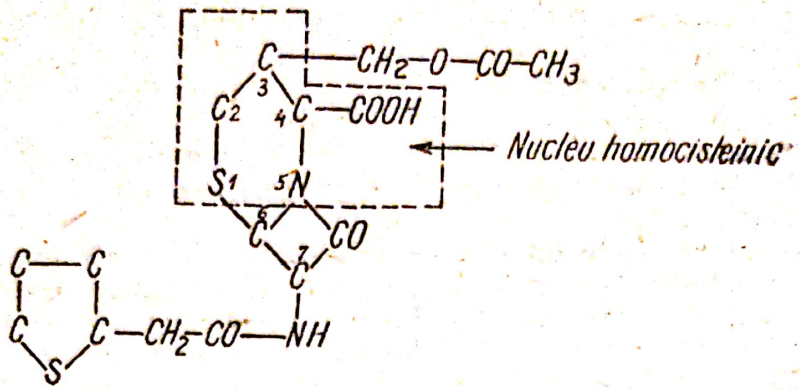
Posologia Ampicillinei este de 2—6 g/24 de ore (la adult), în 4 prize (la copil 200 mg/kilocorp), pînă la scăderea febrei și apoi, timp de încă 5—6 zile, de 1—3 g).

Un al doilea preparat semisintetic de penicilină cu spectru larg, care este încă în curs de experimentare clinică (17), este denumit *Cephalothin* (compusul 38 253), un derivat asemănător cefalosporinei (vezi p. 96 subsol).

Acest nou preparat nu produce fenomene alergice la bolnavii sensibilizați anterior la celelalte peniciline. S-ar putea ca această proprietate să se datorească

Scanned with OKEN Scanner

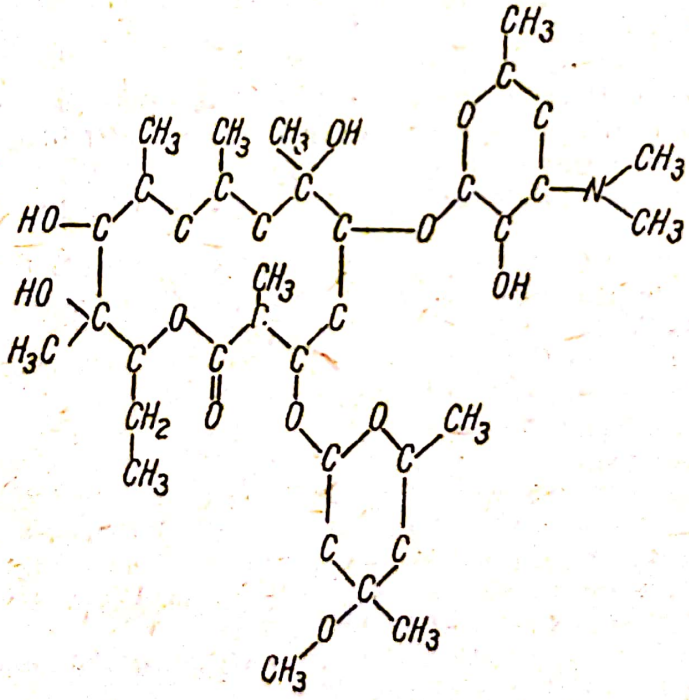
nucleului de acid penicilanic modificat, în sensul că, în locul scheletului chimic de cisteină al acidului penicilanic, apare un nucleu acid aminat cu un carbon în plus: un omolog superior de cisteină (homocisteină).



Astfel nucleul chimic al Cephalothin-ului nu mai este acidul 6-aminopenicilanic, ci nucleul 7-aminocefalosporanic[1].

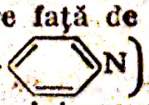
O caracteristică foarte importantă a acestui preparat, care pare a fi promițătoare, o constituie faptul că, pe lîngă acțiunea asupra bacililor gram-negativi (ca și Ampicillina) are acțiune și asupra stafilococilor secretori de penicilinază (80% vindecări în 24 de cazuri de infecții stafilococice) (5).

Produsul nu este toxic, dar administrarea intramusculară (1,5—2 g/24 de ore) este dureroasă și necesită, obligatoriu, adaos de novocaină.



Nucleul macrolidic al eritromicinei

B. În marea grupă a antibioticelor de tip penicilinic, în afară de subgrupa celor 5 derivați de penicilină, se include, datorită asemănării de acțiune, consti-

[1] Un derivat foarte recent (65) de acid cefalosporanic este *cefaloridina* care față de Cephalothin are în loc de grupul acetoxi un radical de piridină (), ceea ce o face mai activă, mai stabilă și nedureroasă în injectare intramusculară.

tuției chimice și lipsei generale de toxicitate, importanta subgrupă a *eritromicinei și a antibioticelor de tipul ei, denumite macrolide*, cu o formulă complexă (p. 98).

În grupa macrolidelor intră 5 antibiotice: eritromicina, novobiocina, oleandomicina, spiramicina și carbomicina. Antibioticele din această grupă, extrase din diferite tulpini de *Streptomyces*, pe lîngă acțiunea antimicrobiană caracteristică tipului penicilinei, de inhibare a bacililor gram-pozitivi (difteric, cărbunos, anaerobi) și a tuturor cocilor, au, în plus, o acțiune variabilă și limitată asupra unui foarte mic număr de bacili gram-negativi, cum ar fi *Hemophilus* (*pertussis, Pfeiffer și Ducrey*). mai rar asupra brucelelor, foarte rar asupra pasteurelei (*pestis, tularensis*) și excepțional asupra proteului sau coli [1].

Utilitatea de mare valoare și de bază a acestor antibiotice este în infecțiile cu stafilococi penicilinorezistenți.

Eritromicina este, totuși, și antibioticul cu cea mai mare acțiune atît ca tratament asociat la ser în infecția difterică, precum și ca cel mai eficient antibiotic care poate fi folosit în sterilizarea purtătorilor de bacili difterici (cură de 2—3 g zilnic, timp de 10 zile).

În funcție de indicațiile antibiogramei, și alte infecții grave pot beneficia, uneori, de întrebuințarea acestor antibiotice. Este bine ca ele să fie folosite însă numai în situații extreme, cînd alte antibiotice sînt ineficace, pentru a nu se realiza, cu timpul, o rezistență a acestor germeni și față de eritromicină și similarele ei.

Toleranța rămîne foarte bună. În literatură sînt menționate, totuși, ictere colostatice după administrări de eritromicină și novobiocină, analoge icterelor colostatice după administrare de clorpromazină sau 17-metil testosteron (28). Posologia uzuală: 2—4 g/zi la adult.

C. *Alte antibiotice recente* de tip penicilinic, în afară de derivatele penicilinei și de macrolide, sînt antibioticele caracterizate prin lipsa totală de toxicitate și prin afinitatea specială pentru stafilococul devenit rezistent la penicilină.

Stafilomycina. După cum îi spune și numele, acțiunea de elecție a acestui antibiotic se manifestă asupra stafilococilor rezistenți la diferite antibiotice, deci are o indicație asemănătoare eritromicinei, fiind eficace și asupra celorlalți coci, bacili gram-pozitivi, ca și asupra grupului *Hemophilus*.

Stafilomycina se extrage din tulpina de *Streptomyces virginiae*. Formula chimică nu este încă precizată și reprezintă un compus de mai multe antibiotice. Se administrează cîte 2—3 g/zi, la adult, în 4 prize *per os*. Se elimină prin bilă și urină; este bine tolerată.

Pristinamycina (Pyostacina)—antibiotic înrudit cu precedentul, cu care are și rezistență încrucișată. Compoziție chimică complexă—tot un amestec de antibiotice.

Se extrage din *Streptomyces pristinae spiralis*.

Spectrul de acțiune este, în primul rînd, asupra stafilococului și asupra tuturor cocilor, precum și asupra bacililor gram-pozitivi. Nu are acțiune asupra bacililor gram-negativi. Doza este aceeași cu a Stafilomycinei. În gonoreea acută ar fi suficientă o doză unică de 2,5 g *per os* (28). Concentrația bactericidă este apropiată de cea bacteriostatică.

Toxicitatea este practic nulă.

Kitasamycina (Leucomycina, Syneptina). Se extrage din culturile de *Streptomyces kitasatoensis hata*.

---

[1] Faptul că, pe lîngă această acțiune foarte slabă și asupra bacililor gram-negativi, unele macrolide au acțiune variabilă și asupra rickettsiilor a făcut pe unii clinicieni să considere acest tip de antibiotice ca fiind antibiotice de trecere spre grupa celor cu spectru larg (cloramfenicol, tetracicline), care au însă o acțiune foarte *constantă, eficace* și *întinsă*, atît asupra *majorității bacililor gram-negativi*, cît și asupra *rickettsiilor*.

Formula chimică este asemănătoare cu aceea a macrolidelor (eritromicine etc.), dar este în acelaşi timp un amestec de antibiotice, ceea ce o apropie de grupa streptogramelor (Stafilomycina şi Pristinamycina).

Spectrul antibacterian este foarte asemănător eritromicinei (bacilii gram-pozitivi, toţi cocii şi cîţiva bacili gram-negativi ca *Hemophilus*, *Brucella*).

Este interesant că, *in vitro*, acest antibiotic pare a avea o acţiune superioară celor mai multe dintre antibiotice faţă de enterococ (steptococ fecal).

Concentraţiile sanguine de antibiotic, după o doză uzuală de 400 000 u. (400 mg), sînt maxime în primele două ore, atingînd 0,5—1 γ/ml (30).

Toxicitatea este aproape nulă, atît la animal, cît şi la om. Se poate administra *per os*, intramuscular, precum şi în perfuzii intravenoase, care, realizînd titruri foarte înalte, îl face foarte util şi în septicemiile stafilococice foarte grave.

La adult dozele sînt în jurul a 1—2 milioane u./24 de ore, în patru prize.

Rifamicina (Rifocina). Este un antibiotic foarte recent experimentat în special în Italia (Simpozionul de la Milano, iunie, 1963) (31), unde a fost descoperit din tulpina de *Streptomyces mediterranei*.

Se administrează parenteral. Are un spectru de acţiune foarte asemănător grupului eritromicinei (bacilii gram-pozitivi, toţi cocii, cîţiva bacili gram-negativi), însă nu are rezistenţă încrucişată cu nici unul din aceste antibiotice. Faţă de cocii gram-pozitivi, concentraţiile minime active sînt printre cele mai mici observate în literatură (32), de tipul penicilinei G (0,015 γ/ml). În prezent, tulpinile de stafilococ rezistente spontan sînt foarte rare. Concentraţiile bactericide sînt destul de joase şi apropiate concentraţiilor bacteriostatice.

Foarte important din punctul de vedere al spectrului antibacterian este faptul că *rifamicina are acţiune bacteriostatică şi asupra bacilului Koch, utilizarea ei în tuberculoză fiind în studiu.*

Rifamicina se elimină în special prin căile biliare (75%) unde realizează concentraţii extrem de mari (1 mg/ml), motiv pentru care se indică, în special, în infecţiile căilor biliare, fie chiar şi cu bacili gram-negativi, întrucît concentraţia biliară obţinută este, în general, superioară concentraţiei minime care, *in vitro*, are totuşi acţiune inhibitoare faţă de aceşti germeni. Într-adevăr, în clinică rezultatele cele mai bune se obţin în septicemiile stafilococice, precum şi în angiocolecistite.

Eliminarea prin rinichi este slabă. Rifamicina nu pătrunde în lichidul cefalorahidian. Medicamentul nu are nici un fel de toxicitate hepatică, renală, hematopoietică sau senzorială. Uneori se observă uşoare dureri la locul injectărilor intramusculare (0,5—1 g/24 de ore, în 2—3 injecţii, la adult).

Fucidina (acidul fucidic). S-a izolat de curînd în Danemarca din ciuperca *Fusidium coccinaeum*. Structura chimică este de tip steroid.

Spectrul de acţiune este de tip penicilinic. Eficacitatea maximă a acestui antibiotic se manifestă asupra stafilococilor (33, 34) deveniţi rezistenţi la penicilină, marea majoritate a acestora fiind inhibaţi în creştere de concentraţii foarte joase de fucidină, asemănătoare cu acelea de penicilină G (pentru stafilococii sensibili la penicilină), adică de 0,02 u./ml.

Această bacteriostază este cu 25% mai mică în ser, din cauza legării antibioticului de proteinele plasmatice, dar, pe de altă parte, cu dozele uzuale se pot obţine în sînge niveluri de peste 20 γ/ml.

Fucidina nu are rezistenţă încrucişată cu alte antibiotice. Este foarte utilă asocierea fucidinei cu penicilină G sau cu meticilină, deoarece această combinaţie realizează o potenţare reciprocă (35, 36). Foarte important este faptul că fucidina difuzează bine în lichidul cefalorahidian, unde realizează concentraţii de aproximativ 1/4 din concentraţia sanguină. Acest fapt permite utilizarea antibioticului şi în unele meningite cu germeni sensibili. Eliminarea antibioticului, lentă, se face în special prin bilă şi mai puţin prin urină. Rezultate clinice foarte bune în septicemiile stafilococice se menţionează în 75% din cazuri (33). Medicamentul se administrează *per os*, în doze de 1,5—2 g/zi, în trei prize, şi este complet netoxic administrat chiar luni de zile (36). Uneori, poate da uşoare greţuri, arsuri.

Scanned with OKEN Scanner

D. În sfîrşit, trebuie amintită, în grupa antibioticelor de tip penicilinic, o ultimă subgrupă, a 4-a, reprezentată de cîteva *antibiotice cu utilizare excepţională*, deoarece sînt toxice. Unele se administrează aproape numai intravenos, altele numai local.

Printre antibioticele cu utilizare intravenoasă, se menţionează *Vancomicina* şi *Ristocetina* sau *Spontina* (extrase din tulpini de Streptomyces). Aceste două antibiotice nu se absorb de loc *per os*, pe cale intramusculară sau subcutanată dau necroze, aşa încît nu pot fi administrate decît intravenos, în perfuzii glucozate 47‰ (1—2 g/24 de ore, în 2—3 prize). Întrucît aceste antibiotice sînt totuşi foarte active asupra cocilor şi în special asupra stafilococului devenit rezistent la antibiotice, ele pot fi foarte utile în unele cazuri speciale de septicemii sau endocardite bacteriene cu asemenea germeni insensibili la celelalte antibiotice. Tot excepţional, Vancomicina şi Ristocetina pot fi utilizate şi în administrări *per os*, în infecţii intestinale stafilococice. Ambele antibiotice dau frecvent flebite de iritaţie la locul perfuziilor intravenoase, iar uneori atingeri renale, acustico-vestibulare, hematologice sau diferite sensibilizări (39, 40, 58).

Tot în această ultimă subgrupă putem include două antibiotice cunoscute mai de mult, de tip penicilinic, cu aplicaţie locală, întrucît sînt toxice — Bacitracina şi Gramicidina.

Bacitracina sau *Subtilina* (produsă de bacterii din grupul *Subtilis*) are, pe lîngă spectrul caracteristic penicilinei, şi acţiune pe *Entamoeba histolytica*. Din acest motiv şi pentru faptul că nu se resoarbe în administrarea perorală, realizînd astfel titruri foarte înalte în intestin, se poate administra cu succes atît în dizenteria amibiană, cît şi în toxinfecţiile stafilococice.

Întrebuinţarea de elecţie a acestui antibiotic o reprezintă aplicarea locală în diferite plăgi, precum şi introducerea intra- şi perifocală şi chiar intrarahidiană (nu este convulsivant ca penicilina). Administrată în mod excepţional intramuscular (100 000 u./24 de ore), se elimină 80% prin urină, însă în decurs de 3—4 zile devine nefrotoxică.

Tirotricina sau Gramicidina (extrasă din *B. brevis*) nu se poate administra parenteral, deoarece este foarte toxică (acţiune hemolizantă). Peroral este inactivată de flora intestinală, aşa încît nu se administrează decît local, în diferite plăgi infectate (pomezi 0,1—1%).

II. *GRUPA ANTIBIOTICELOR DE TIP STREPTOMICINIC*

(cu acţiune antibacteriană esenţială asupra bacililor gram-negativi şi asupra cocilor)

A. O primă subgrupă este aceea a *streptomicinei* care cuprinde antibiotice înrudite atît prin formula chimică (cele mai multe), cît şi prin spectrul antibacterian şi proprietăţile farmacodinamice.

În prezent, se pot socoti ca făcînd parte din această subgrupă 7 antibiotice : streptomicina, kanamicina, paromomicina, neomicina, aminosidina, soframicina, viomicina.

Toate antibioticele din această subgrupă se aseamănă între ele prin următoarele caractere :

a) formulă chimică de tip oligozaharidic ;

b) acţiune antibacteriană de tip streptomicinic (acţiune asupra bacililor gram-negativi şi asupra tuturor cocilor, precum

Scanned with OKEN Scanner

şi o acţiune mai mică sau mai mare asupra bacilului Koch). În afară de streptomicină indicaţiile celorlalte antibiotice în tuberculoză sînt rare. Se înţelege că şi indicaţiile clinice sînt mult asemănătoare;

c) absorbţie aproape nulă pe cale peroralâ;

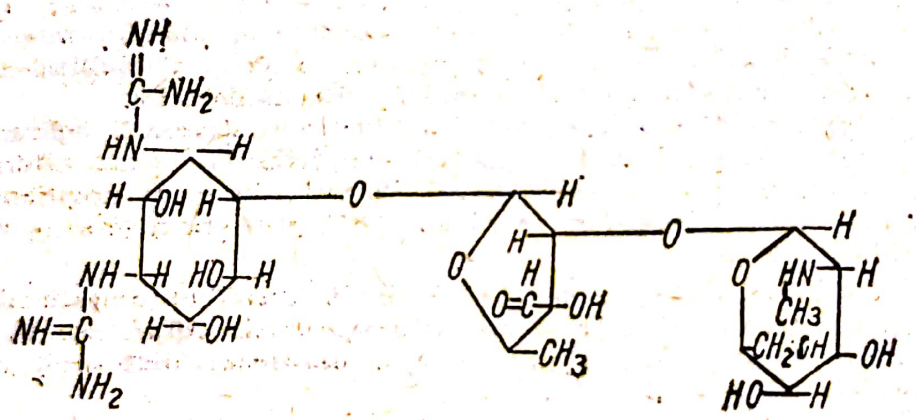
d) de obicei au sau pot dezvolta rezistenţă încrucişată între ele faţă de acelaşi germen;

e) se elimină pe cale urinară, în concentraţii foarte mari;

f) au o acţiune toxică importantă asupra rinichilor şi asupra nervului acusticovestibular.

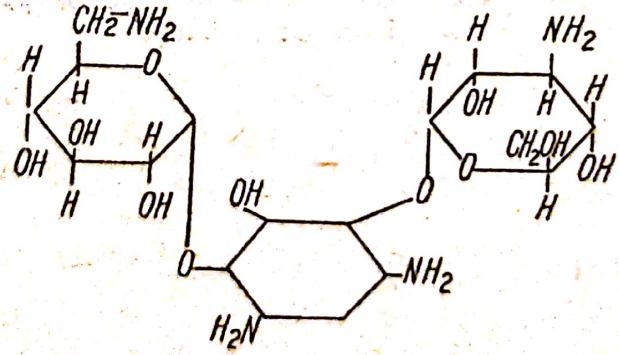
Vom insista, în special, asupra celor mai recente antibiotice din această subgrupă, adică asupra kanamicinei, paromomicinei, aminosidinei, precum şi asupra neomicinei care implică mari pericole de toxicitate.

Kanamicina (Rezistomicina, Kanacylina, Kantrex, Kanacyna) se extrage din *Streptomyces kanamyceticus* şi are o formulă chimică foarte asemănătoare streptomicinei, spre deosebire de care are, ca structură generală, un nucleu piranic (5 C), în loc de nucleul furanic (4 C).



Ciclohexan *Furan* *Piran*

Streptomicina [1]



Piran *Ciclohexan* *Piran*

Kanamicina

[1] Dihidrostreptomicina se deosebeşte de streptomicină numai prin faptul că, în loc de gruparea aldehidică, la nivelul nucleului furanic, are o grupare alcool primar (deci cu 2 H în plus). Întrebuinţarea ei implică riscul surdităţii ireversibile.

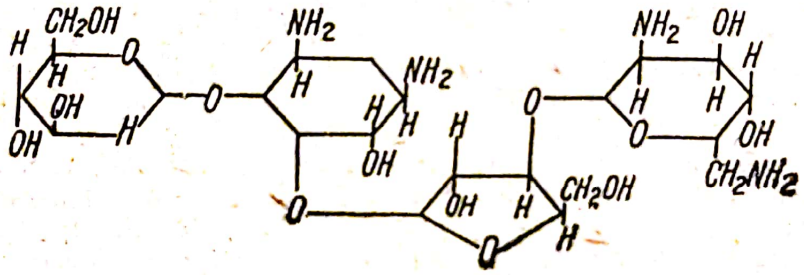
Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că spectrul antibacterian cuprinde şi unii bacili gram-pozitivi, indicaţia clinică de bază a kanamicinei este septicemia stafilococică cu stafilococi rezistenţi la celelalte antibiotice, precum şi diferite infecţii pulmonare, urinare (eliminare prin rinichi foarte înaltă : concentraţie de 0,5—1 ml/ml, şi intestinale cu germeni sensibili numai la kanamicină. Se mai poate utiliza, uneori, în tuberculoza rezistentă la celelalte tuberculostatice (antibiotic de rezervă).

Posologia şi căile de administrare sînt identice cu cele ale streptomicinei (1—2 g/zi, în două prize; se poate administra în perfuzii intravenoase *per os*, şi intracavitar). Dar, din cauza accidentelor renale şi acusticovestibulare pe care le poate provoca, nu se va depăşi durata de 10—15 zile, deci 10 pînă la 20 g în total la adult. Gradul de toxicitate a acestui antibiotic se situează între streptomicină şi neomicină. Trebuie evitată asocierea cu streptomicină sau viomicină sau chiar cu un alt antibiotic din această subgrupă, deoarece poate da efecte toxice auditive sau renale de sumaţie.

Rezistenţa microbiană se poate instala treptat la oricare din antibioticele acestei subgrupe (streptomicină, viomicină, neomicină, paromomicină, sofra-micină, aminosidină).

Paromomycina (Humatin) se extrage din *Streptomyces rimosus paromomycinus*. Formula chimică este de oligozaharid foarte asemănătoare cu cea a streptomicinei, adică cu nucleul ciclohexan-furopiran al acesteia, la care este ataşat, prin legătură eterică, un ciclu piranic la ciclohexan (sau ca un nucleu de kanamicină care are adăugat un nucleu furanic).



Piran *Ciclohexan* *Furan* *Piran*

Paromomycina

Acest antibiotic este foarte toxic pentru perechea a VIII-a de nervi cranieni şi pentru rinichi şi, de aceea, nu trebuie administrat niciodată pe cale parenterală. *Per os*, neabsorbindu-se aproape de loc, realizează în intestin concentraţii foarte mari, active în infecţiile şi parazitozele intestinale.

Rezultatele clinice se pare că sînt bune şi în salmoneloze, shygeloze (se preferă totuşi tetraciclinele), în infecţiile intestinale cu stafilococi patogeni, iar la copii — şi în gastroenterocolitele cu coli patogeni. Se mai poate utiliza pentru „sterilizarea" tubului digestiv, preoperator, precum şi în coma hepatică.

Ceea ce trebuie subliniat în legătură cu acest antibiotic este faptul că, prin marea concentraţie realizată în intestin, Paromomcina este foarte activă dînd rezultate clinice bune chiar în doza unică de 4 g (38), în caz de *Amoeba dysenteriae*.

Antibioticul este foarte eficace şi în parazitozele cu *Lamblia* şi *Trichomonas intestinalis*.

Paromomycina este foarte bine tolerată. Trebuie avută în vedere posibilitatea de apariţie a unor diaree prin levuri (*Candida*), aşa încît tratamentul nu se va prelungi peste 5—6 zile (1—2 g/zi, la adult, şi 30—50 mg/kilocorp/zi, la copil).

Aminosidina (Crestomicina, Gabromicina, Farmiglucina) este tot un oligozaharid cu caracter bazic, extras din *Streptomyces crestomiceticus*. Indicaţiile

clinice sînt foarte asemănătoare cu cele ale kanamicinei (infecţii pulmonare, urinare, intestinale, septicemii cu stafilococi sau alţi germeni rezistenţi la alte antibiotice, în tuberculoză, excepţional). Se poate încerca şi în caz de *Amoeba dysenteriae*).

Calea de administrare, absorbţia, posologia şi durata tratamentului, precum şi rezistenţa încrucişată cu alte antibiotice şi toxicitatea sînt identice cu acelea ale kanamicinei. Nu se vor depăşi două săptămîni de tratament sau o cantitate totală de 15 g.

Viomicina este un polipeptid bazic extras din *Streptomyces puniceus* cu acţiune foarte asemănătoare streptomicinei, dar cu activitate mult mai slabă atît asupra bacilului Koch, cît şi asupra bacililor gram-negativi şi asupra cocilor. Pe cale orală se absoarbe foarte puţin. Se administrează, ca şi streptomicina, intramuscular, în doze de 1—2 g/zi, în special în tuberculoza devenită rezistentă la streptomicină, H.I.N., PAS, cu care nu realizează rezistenţă încrucişată. Trebuie administrată cu mare prudenţă, deoarece este oto- şi nefrotoxică.

Framicetina (Soframicina) extrasă din *Streptomices lavandulae* are o acţiune netă, în afară de stafilococi, şi asupra enterobacteriaceelor, aerobacteriilor, proteului şi piocianicului.

Peroral se administrează în doză de 1 g/zi pentru tratamentul infecţiilor intestinale. Se mai utilizează, local, în injecţii focale şi perifocale; excepţional se injectează intrarahidian, în caz de germeni sensibili. Administrarea intramusculară (excepţională) este permisă timp de maximum 10 zile, deoarece devine oto- şi nefrotoxică.

Neomicina (produsă de *Streptomyces fradiae*) rămîne un antibiotic cu activitate bacteriostatică şi bactericidă extrem de intensă *in vitro* aproape asupra tuturor bacililor gram-negativi, asupra stafilococilor şi chiar asupra unor bacili gram-pozitivi şi a bacilului Koch, dar are cea mai mare oto- şi nefrotoxicitate din întreaga grupă de antibiotice streptomicinice.

Din această cauză, antibioticul trebuie administrat excepţional, în special în *aplicaţii locale*, şi anume în plăgi infectate (soluţie 1%), sau peroral, în infecţiile digestive cu germeni rezistenţi la alte antibiotice (eventual, şi pentru sterilizarea intestinală preoperatorie şi în coma hepatică). Manifestarea toxică esenţială este surditatea, care apare cu uşurinţă, dacă bolnavul avea leziuni renale anterioare, deoarece, în general, acest antibiotic are proprietatea ca, în decurs de cîteva zile, să se acumuleze, dînd titruri înalte în sînge (peste 10 γ/ml), chiar în cazul administrării perorale, care se ştie că nu permite o resorbţie intestinală mai mare de 2—3%. Efectele toxice sînt posibile şi prin faptul că, în anumite condiţii de boală şi vîrstă (sugari), resorbţia intestinală poate să fie mult mai mare şi deci să se realizeze rapid concentraţii toxice. În cazul administrării perorale este indicat să nu se depăşească 3 g la adulţi în 24 de ore (la copil 30—50 mg/kilocorp) şi să nu se continue tratamentul mai mult de 4—6 zile. La calea intramusculară se va recurge în mod excepţional (nu se va depăşi doza de 5 mg/kilocorp, şi aceasta realizînd niveluri sanguine periculoase), în indicaţii absolute. Administrat parenteral, eliminarea antibioticului se face prin urină, unde se realizează titruri înalte (100—400 γ/ml), ceea ce indică posibilitatea de întrebuinţare a antibioticului (dar excepţional) şi în infecţiile urinare.

B. O *altă subgrupă* de antibiotice cu spectru antibacterian de tip streptomicinic este formată din cîteva antibiotice care au o *structură chimică de tip polipeptidic* (tipul streptomicinei era oligozaharidic).

Face excepţie un singur antibiotic a cărui constituţie chimică este monopeptidică, şi anume *cicloserina*, rezultată din ciclizarea *acidului aminat serina*. Astăzi acest antibiotic se întrebuinţează în mod cu totul excepţional în unele infecţii urinare cu germeni sensibili (cicloserina se concentrează în urină) sau

Scanned with OKEN Scanner

în unele infecții stafilococice generale (septicemii), de obicei în asociere cu un alt antibiotic ca penicilina sau eritromicina. Mai frecvent, se folosește în cazurile de tuberculoză rezistentă la celelalte tuberculostatice. Administrarea antibioticului în doza de 1 g/zi în 24 de ore, la adult, peroral, poate fi urmată de intoleranță digestivă ; mai grave sînt însă tulburările neuropsihice relativ frecvente, cu excitație nervoasă, convulsii, ceea ce necesită administrare preventivă de barbiturice.

Polimixina (Bacilosporina sau Aerosporina), produsă de *Bacillus polymyxa* (*aërosporus*), de compoziție chimică polipeptidică, a rămas un antibiotic toxic, cu indicații limitate în special pentru enterobacterii și brucele și cu o electivitate deosebită pentru infecțiile cu bacil piocianic. Absorbția perorală este nulă ; medicamentul se administrează intramuscular, 20 000 u. pe kilocorp/24 ore. Toleranța digestivă (infecții digestive) este relativ bună. Uneori, se constată grețuri și vărsături. Frecvent, se observă însă atingeri severe renale și nervoase.

Colimicina (Colistin) este un antibiotic care se extrage dintr-o tulpină de *Aerobacter colistirens*. Este foarte asemănătoare polimixinei atît din punct de vedere chimic (polipeptid), cît și ca spectru antimicrobian. Are rezistență încrucișată cu polimixina.

Marele avantaj al acestui antibiotic față de polimixină îl constituie faptul că, practic, este total lipsit de toxicitate. Această calitate îl face să poată fi utilizat, cu succes, *pe cale intramusculară* (50 000 u./kilocorp/24 ore) în septicemii și endocardite cu bacili gram-negativi rezistenți la celelalte antibiotice, precum și în infecții urinare, genitale etc. Se poate administra și intrarahidian (20 000 — —40 000 u.). Se obțin rezultate bune și în infecțiile intestinale (*per os*, absorbție nulă).

Albomicina (Griseina) este tot un polipeptid bazic care cuprinde fier, extras dintr-o tulpină de *Streptomyces*. Se grupează cel mai bine în această categorie de antibiotice streptomicinice, întrucît spectrul antibacterian este preponderent asupra bacililor gram-negativi, asupra colibacililor, dizentericilor, *Klebsiella*, *Hemophilus*, precum și asupra cocilor uzuali, în concentrații foarte joase, de 0,015 u./ml ; nu are nici o acțiune asupra bacililor gram-pozitivi. Se mai aseamănă cu marele grup al streptomicinei și prin faptul că nu se absoarbe de loc *per os*, realizînd astfel concentrații eficiente pentru enterobacteriacee, în special pentru dizenterici.

Nu are nici o acțiune asupra bacilului Koch și este lipsită de efecte toxice. Se administrează cu precădere în infecțiile stafilococice, bronhopneumonii, tuse convulsivă, dizenterie. Pentru administrarea intramusculară, doza este de 100 000— 200 000 u./kilocorp/24 de ore, în numai două prize, deoarece eliminarea este relativ lentă. Se poate administra și local în diferite seroase. Un alt antibiotic foarte asemănător cu albomicina, prin conținutul în fier (Sideromicine), spectrul antibacterian, rezistența încrucișată cu albomicina și antagonismul competitiv cu ferioxamina B, este *ferimicina* A (63).

C. În aceeași mare grupă a substanțelor *antibacteriene de tip streptomicinic*, în afara subgrupei streptomicinei (oligozaharide) și a subgrupei antibioticelor polipeptidice, se poate include o a treia subgrupă, aceea a *sulfamidelor* și a *nitrofuranului*.

În prezent aceste două chimioterapice sînt folosite cel mai frecvent în tratamentul *infecțiilor cu bacili gram-negativi sau cu unii coci*, ceea ce reprezintă tocmai caracteristica esențială a substanțelor antibacteriene de tip streptomicinic.

Sulfamidoterapia nu a putut fi încă total eclipsată de importantale achiziții furnizate de producerea sau sintetizarea atîtor

Scanned with OKEN Scanner

antibiotice eficiente şi variate. Într-adevăr, sulfamidele sînt încă adesea indispensabile în tratamentul unor infecţii urinare, meningiene sau digestive.

În raport cu diferitele proprietăţi farmacodinamice ale unor compuşi sulfamidaţi, în clinică se utilizează astăzi patru tipuri de sulfamide [1].

1. sulfamide cu acţiune generală;
2. sulfamide neresorbabile;
3. sulfamide active în infecţiile căilor urinare;
4. sulfamide de depozit.

1. Sulfamidele cu acţiune generală. Se absorb foarte bine (*per os* sau intramuscular), determină titruri sanguine ridicate, difuzează foarte bine în toate ţesuturile, unde realizează concentraţii foarte mari, aproape egale cu cele din sînge (100—200 γ/ml), încît sînt active în diferite localizări ale germenilor, în special, în meningitele (în lichidul cefalorahidian se realizează concentraţii de 50% faţă de concentraţiile sanguine) cu germeni sensibili (meningococ, pneumococ, bacili gram-negativi) sau în bronhopneumoniile cu germeni sensibili, în bruceloză, morvă, erizipel. Şi angiocolitele cu germeni sensibili beneficiază de sulfamidoterapie, întrucît şi în bilă se realizează concentraţii utile.

De asemenea, aceste sulfamide pot fi utilizate, cu rezultate foarte bune, şi în infecţiile urinare cu diferiţi germeni. În cazul meningitelor cu pneumococ sau cu bacili gram-negativi (*Hemophilus influenzae*) este obligatorie asocierea cu cloramfenicol.

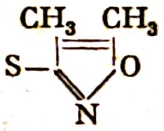
Sulfamidele cu acţiune generală sînt următoarele:

a) *Sulfatiazolul.* Înlocuirea H amidic se face prin tiazol:

Formula tiazolului

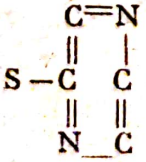
Este destul de activ, însă dă frecvent reacţii alergice. Difuziunea în lichidul cefalorahidian este medie.

b) *Sulfadimetilizooxiazolul* (Gantrisin, Sulfizol). Este foarte solubil în urină, aşa încît nu necesită alcalinizarea acesteia.



Dimetilizooxiazol

c) *Sulfadiazina* (sulfapirimidina)

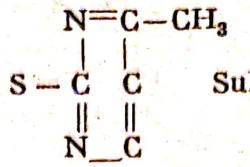


Substituire prin diazină.

[1] Marea majoritate a sulfamidelor utilizate în prezent derivă din substituirea unui hidrogen al grupării amidice a sulfamidei-mamă $NH_2-C_6H_4-SO_2NH_2$ (*Grupare aminică* — *Grupare amidică*) cu o anumită grupare chimică.

Este foarte activă şi practic netoxică. Are cea mai bună difuziune în lichidul cefalorahidian.

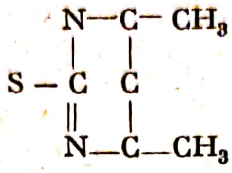
d) *Sulfametildiazina* (sulfamerazina).



Substituire cu 4 metil

Are toleranţă foarte bună şi este foarte activă, realizînd concentraţii sanguine înalte, ca şi

e) *Sulfadimetildiazina* (sulfametazina). Aceste sulfamide cu acţiune generală



se pot întrebuinţa şi local în spălături intrapleurale sau vezicale etc., dar niciodată nu se vor utiliza intrarahidian, întrucît alcalinitatea soluţiei poate expune la leziuni medulare grave.

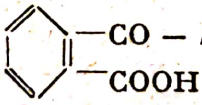
Dacă întrebuinţarea acestor sulfamide generale este foarte utilă în afecţiunile indicate mai sus, de cele mai multe ori este necesară, totuşi, asocierea unor antibiotice (în meningite, bronhopneumonii, bruceloză).

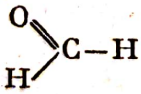
Posologia uzuală a acestor sulfamide cu acţiune generală rămîne de 10—12 g/24 de ore, asigurîndu-se o hidratare corespunzătoare şi o alcalinizare cu bicarbonat de sodiu 10—15 g/24 de ore.

2. **Sulfamidele neresorbabile.** Se caracterizează prin aceea că nu se absorb aproape de loc din conţinutul intestinal (doar 1—2%), realizînd la acest nivel titruri foarte înalte, ceea ce le fac active asupra a diferiţi germeni care dau infecţii intestinale, cum ar fi bacilii dizenterici. Faţă de antibioticele cu spectru larg de acţiune, sulfamidele acestea au avantajul că nu realizează dezechilibre ale florei intestinale.

Sulfamide de acest tip sînt următoarele:

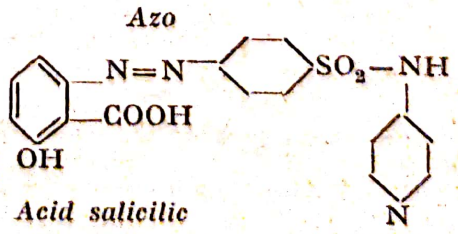
a) Succinilsulfatiazolul COOH—H_2—CH_2—CO—Sulfatiazol.

b) Ftalilsulfatiazolul  — *Sulfatiazol*

c) Formosulfatiazolul  ... *Sulfatiazol* (produs macromolecular).

Se observă că aceste trei sulfamide au ataşat la azotul aminic al sulfamideimamă un nucleu tiazolic, iar la azotul amidic — diferiţi radicali.

d) Salicilazosulfapiridina (Salazopyrin)



Azo

Acid salicilic

Piridină

Se separă lent în intestin de radicalul aminosalicilic şi pare a avea efecte bune în colita ulcerohemoragică.

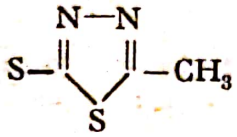
Posologia este de 8—12 g/24 de ore la adult, timp de 3—5 zile.

Utilizarea acestui grup de sulfamide trebuie să fie în general restrînsă, deoarece procentul de vindecări radicale este mai mic (de exemplu, în dizenterie) în comparaţie cu vindecările şi sterilizările de germeni realizate de antibioticele cu spectru larg de acţiune sau faţă de celelalte antibiotice din grupa streptomicinei.

3. **Sulfamidele active în infecţii urinare.** Se caracterizează prin aceea că sînt substanţe foarte solubile, se elimină rapid şi sub formă activă (neacetilate) prin rinichi, unde se şi concentrează, unele de peste 10 ori faţă de concentraţia sanguină.

În tubii renali se realizează astfel concentraţii cu mult mai înalte decît cele din sînge, aceste sulfamide fiind deci foarte utile în tratamentul afecţiunilor cu germeni sensibili întîlniţi la acest nivel. Fiind foarte solubile, aceste sulfamide nu dau cristalurie, chiar dacă urina este acidă. În acest grup de sulfamide există următoarele tipuri :

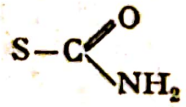
a) Sulfametiltiodiazolul (Rufol)



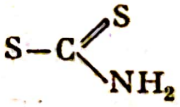
b) Sulfaetiltiodiazolul (Globucid)

Acesta este util şi în infecţii generale.

c) Sulfaureea (Euvernil)



d) Sulfatioureea (Badional)

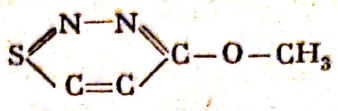


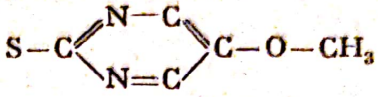
Aceste sulfamide, care realizează concentraţii mari în căile urinare, rămîn încă foarte folositoare în tratamentul unor infecţii urinare cu colibacili, piocianic sau alţi bacili gram-negativi, coci sensibili numai la sulfamide sau în infecţii urinare care nu au putut fi sterilizate prin administrare de antibiotice cu spectru larg sau de celelalte antibiotice de tip streptomicinic. Doza este de 12—16 g/24 de ore (sulfaureea).

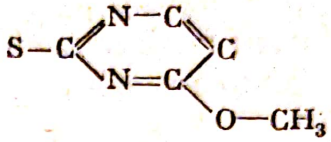
4. **Sulfamidele-depozit.** Sînt de fapt şi cele mai recente, se caracterizează prin eliminarea mult mai lentă din organism (în cîteva zile) şi prin aceea că au cel mai mic coeficient de epurare renală dintre toate sulfamidele (5 cm^3 plasmă, faţă de 80 cm^3, pentru sulfamidele cu acţiune pe căile urinare). La această eliminare lentă contribuie, în cea mai mare măsură, faptul că acest tip de sulfamide realizează legături reversibile cu proteinele plasmatice. Acest complex proteinosulfamidat reprezintă un depozit intravascular (39) din care se va desprinde, încetul cu încetul, sulfamida liberă. Formarea acestui complex în sînge implică obligaţia ca tratamentul cu sulfamide de acest tip să nu depăşească un interval de 4—6 zile, iar dozele să fie mici şi regresive, în felul următor : în prima zi 2 g, a doua zi 1,5 g, a 3-a zi 1 g şi încă 2—3 zile cîte 1 g sau 1/2 g, pentru a se evita pericolul acumulării şi supradozării, cu efectele toxice consecutive. Aceste sulfamide se administrează într-o priză mică zilnic şi activitatea antibacteriană este identică cu aceea

Scanned with OKEN Scanner

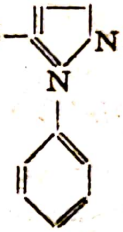
a sulfamidelor cu acţiune generală (diazine). Din această grupă de sulfamide fac parte :

a) Sulfametoxipiridazina (Kinex) 

b) Sulfametoxipirimidina (Bayrena) 

c) Sulfadimetoxipirimidina (Madribon) 

O doză unică de 2 g menţine o sulfamidemie eficace timp de 3—4 zile. Se elimină în cantitate mare şi prin bilă.

d) Sulfa-fenil-pirazolul (Orisul) 

Este toxic asupra sistemului nervos (41).

Se observă că primele 3 sulfamide (cel mai frecvent utilizate) au toate, comună, gruparea metoxi ($-O-CH_3$).

Sulfamidele-depozit nu dau cristalurie nu numai pentru că eliminarea renală este mică, dar şi pentru faptul că au capacitatea de a se acetila în proporţia cea mai mică (numai 10 %), astfel încît riscul de a deveni insolubile prin acetilare este mult mai mic.

Toate tipurile de sulfamide au unele efecte toxice, dar nu sînt nici nefro-, nici hepatotoxice. Este bine ca sulfamidele să nu fie aplicate local, nu numai pentru că pot produce sensibilizări, dar pot chiar întîrzia cicatrizarea plăgilor (stînjenesc multiplicarea celulelor epiteliale).

Sînt cunoscute, în special, efectele toxice ale sulfamidelor asupra sistemului hematopoietic, şi anume pot provoca agranulocitoze, panmieloftizii, anemii hemolitice, complicaţii foarte grave, dar foarte rare, cu mecanism de producere, probabil, prin sensibilizare cu realizarea de autoanticorpi. Tot prin fenomene de alergie la sulfamide se dezvoltă febra medicamentoasă, diferite eriteme şi, în ultimul timp, sindromul descris ca necroza epidermică extensivă buloasă (sindrom Lyell) (45, 64, 46), mai ales la întrebuinţarea de sulfamide-depozit (66).

Tulburările nervoase sînt de tip polinevritic, şi, mai rar, encefalitic (Orisul).

Toate aceste complicaţii grave sînt, de obicei, foarte rare, însă posibilitatea apariţiei lor justifică necesitatea administrării sulfamidelor numai în cazurile în care rezultatele sînt, în mod sigur, favorabile şi nu se vor depăşi dozele uzuale (mai ales la sulfamidele-depozit), iar bolnavului i se va asigura un control clinic şi hematologic.

Pentru a diminua efectul toxic (43) şi de cristalurie renală (precipitare), se fac asocieri de mai multe sulfamide ca :

Tetrasulfamidă : sulfanilamidă + sulfatiazol + sulfadiazină + sulfamerazină.

Trisulfazin : sulfadiazină + sulfamerazină + sulfametazină (3 diazine).

Trisulfamidă (CIF) : sulfatiazol + sulfacetamid + sulfaetildiazină.

Posologia : 4—8 g/zi la adult, 0,1—0,3 g/kilocorp, la copil. Asocierea sulfamidelor la penicilinoterapie poate fi utilă, prin faptul că o serie de sulfamide ar putea inhiba penicilinaza (44).

Nitrofuranii. Nitrofuranii sînt chimioterapice cu spectru antimicrobian destul de întins *in vitro* asupra bacililor *gram-negativi*, în special asupra bacililor coli, tifici, B. *tularensis*, precum şi asupra unor coci. Rezultatele clinice nu au fost însă cele scontate, deoarece, pe de o parte, dau fenomene supărătoare de intoleranţă digestivă (greţuri, vărsături), iar pe de altă parte sînt şi foarte puţin absorbabili, încît nu pot realiza titruri antibacteriene înalte în sînge. În plus, pot provoca accidente nervoase (polinevrite tardive rebele la tratament), mai ales dacă medicamentul a fost administrat timp de peste 12—14 zile.

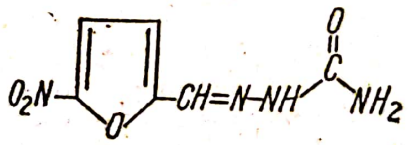
Deşi folosirea nitrofuranului în tratamentul febrei tifoide a dat rezultate bune din anul 1948 (prof. Balş), în prezent utilizarea medicamentului în această boală este depăşită de către cloramfenicol. Nitrofuranii se pot aplica, local, în plăgi infectate (nu întîrzie cicatrizarea), în empieme, rectocolite dizenterice.

Un produs nitrofuranic mai nou (din mai multe preparate încercate), care pare să fie şi cel mai puţin toxic şi care se absoarbe şi mai bine pe cale orală, este *nitrofurantoina.*

Acest preparat se poate administra şi în perfuzii intravenoase (fiole de 10 ml, conţinînd 60 mg substanţă dizolvată în propilenglicol), cîte 5—10 mg/kilocorp, în 24 de ore, la interval de 6 ore.

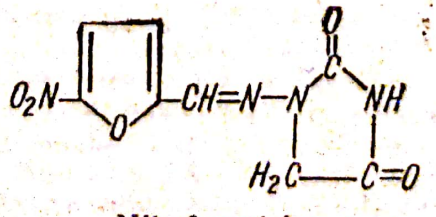
Nitrofurantoina a dat rezultate bune în special în infecţiile urinare, deoarece acest chimioterapic se concentrează în mod apreciabil în rinichi (45).

Nitrofurantoina este un derivat de nitrofuran (nitrofurazonă), în care



Nitrofuranul (nitrofurazona)

semicarbazona este ciclizată printr-o legătură —C—C— într-un nucleu de amino-hidantoină (nucleu imidazolic :).

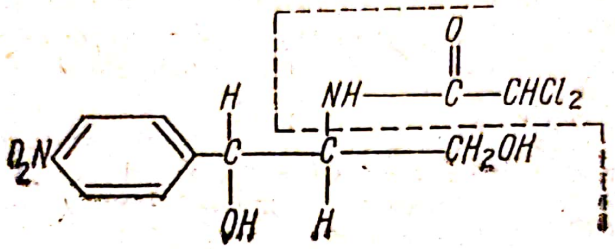


Nitrofurantoina

În această grupă de antibiotice cu spectru larg de acțiune (asupra bacililor gram-pozitivi și gram-negativi și asupra tuturor cocilor și rickettsiilor) intră cloramfenicolul și tetraciclinele.

1. Cloramfenicolul. Produs de o tulpină de *Streptomyces*, se prepară în prezent numai prin sinteză.

Formula lui chimică este simplă.



Amida diclorată a acidului acetic

Nitrobenzen *Propandiol*

Cloramfenicolul rămîne un antibiotic de foarte mare valoare, care și-a făcut dovada marii utilități în tratamentul febrei tifoide și paratifoide (antibiotic de elecție), în meningite purulente cu diferiți coci sau bacili, în septicemii și bronhopneumonii cu germeni insensibili la alte antibiotice și în special cu stafilococ, în infecții ca bruceloza, dizenteria, în diferite rickettsioze, precum și în infecțiile cu virusuri mari ca : psittacoza, limfogranulomatoza benignă, pneumonia atipică primitivă (virus Eaton). Bacilii gram-pozitivi, cum ar fi bacteridia cărbunoasă și bacilul difteric sînt, de asemenea, sensibili la acțiunea cloramfenicolului.

Al doilea mare avantaj al cloramfenicolului, în afară de acest spectru de acțiune larg, îl constituie faptul că poate fi administrat cu toleranță și absorbție foarte bune atît pe cale orală (50 mg/kilocorp), cît și parenteral (succinat de cloramfenicol), intravenos și instramuscular (cîte 0,25—1 g de 3 ori/zi) (absorbția rectală este mai slabă și neuniformă).

Al treilea mare avantaj al cloramfenicolului îl constituie faptul că realizează niveluri sanguine înalte (10—30 γ/ml) și mai ales pătrunde foarte bine în țesuturi (moleculă chimică simplă), inclusiv în lichidul cefalorahidian, unde antibioticul se poate găsi în concentrații de 1/3—1/2, față de nivelul sanguin.

Eliminarea renală este foarte mare (80%), însă aici antibioticul se găsește sub o formă inactivă, conjugată (cloramfenicolul se conjugă în ficat cu acidul glicuronic și, astfel inactivat, se elimină din organism).

Eliminarea biliară este mică (2,3%), cloramfenicolul fiind aproape total inactivat prin glicuronoconjugare.

Se înțelege de ce în infecțiile biliare și urinare utilitatea terapeutică a cloramfenicolului este mai mică și de ce sterilizarea purtătorilor veziculari de bacili tifici este dificilă.

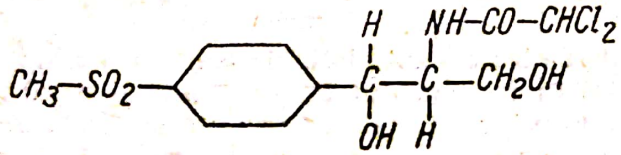
Acțiunea deosebit de valoroasă a cloramfenicolului în febra tifoidă se pare că nu se datorește nivelului ridicat de antibiotice în sînge (și alte antibiotice active asupra bacilului tific realizează tituri înalte în sînge — tetraciclinele, ampicilina — sau în intestin — neomicina, kanamicina — și totuși nu au eficiența clinică a cloramfenicolului), ci, în primul rînd, faptului că absorbția prin intestin a cloramfenicolului se suprapune căii limfatice de invadare a organismului de către bacili tifici. Așa se explică de ce calea rectală și cea parenterală nu sînt la fel de eficace în tratamentul febrei tifoide (48, 54).

Cloramfenicolul este unul din antibioticele care se suportă cel mai bine ; foarte rar dă mici tulburări digestive sau unele tulburări nervoase (neliniște, delir)

În febra tifoidă, tulburările nervoase de acest fel (encefalitice) se explică printr-o bruscă liză bacteriană (în prima zi nu se vor administra mai mult de 2 g la adult) care eliberează endotoxina tifică cu acţiune asupra sistemului nervos central. Alteori, rar, se observă dezechilibre biologice ale florei intestinale (invazie de ciuperci, glosite etc.).

Aceste incidente furnizate de cloramfenicol rămîn de mică importanţă, iar efectele toxice asupra măduvei osoase (anemie aplastică) sînt extrem de rare (între 1/10 000 şi 1/500 000) după diferiţi autori (22). Acest risc excepţional este incomparabil cu riscul unei febre tifoide netratate, mai ales că nu este sigur că numai antibioticul ar fi cauza. Totuşi, este bine ca tratamentul să nu fie administrat în doze care depăşesc 3 g/zi la adult şi să nu fie prelungit peste 2—3 săptămîni. Medicamentul va fi evitat la sugari şi la imaturi, la care se poate acumula, devenind toxic, întrucît la aceştia poate exista o imaturitate a funcţiei de glicuronoconjugare a ficatului.

Thiamphenicolul (Thiofenicol) este un derivat sulfurat de cloramfenicol, utilizat în ultimul timp în Franţa (22, 47, 48). Acest derivat are în loc de radicalul NO_2 — (nitro), situat în poziţie para pe nucleul benzenic al cloramfenicolului, un radical metilsulfonat (CH_3-SO_2).



Acest preparat ar fi mai puţin toxic (prin eliminarea grupului nitro) la animalele de laborator. La om, acest antibiotic realizează concentraţii mai înalte la nivelul rinichiului şi al căilor biliare, întrucît nu mai este inactivat de ficat prin glicuronoconjugare.

Concentraţiile sanguine obţinute cu Thiamphenicol sînt mai mici decît cele obţinute cu cloramfenicol şi de aceea dozele de Thiamphenicol sînt de 1 1/2 ori mai mari decît cele de cloramfenicol.

Tratînd 50 de bolnavi cu febre tifoparatifoide (2 cu para A şi 4 cu para B), Jambon (22) a obţinut rezultate terapeutice identice cu ale cloramfenicolului în privinţa scăderii febrei şi nu a înregistrat accidente de tip encefalotoxic, chiar în formele severe (absorbţie mai lentă). Autorii francezi nu au putut verifica acţiunea de sterilizare pe vezicula biliară, însă o deduc indirect, întrucît coproculturile a 350 de bolnavi au fost constant negative.

În privinţa mielonocivităţii cloramfenicolului şi a analogilor săi sulfuraţi (tip Thiamphenicol), există autori care socotesc (49, 50) că anemiile aplastice (de altfel excepţional observate) atribuite cloramfenicolului, nu ar ţine în realitate de cloramfenicol, întrucît afecţiunile pentru care erau trataţi bolnavii puteau ele înseşi să afecteze măduva.

Totuşi, cazurile clinice de anemii aplastice observate în cursul tratamentului cu cloramfenicol, comunicate în literatura de specialitate, au apărut la bolnavii trataţi îndelung şi cu cantităţi mari de cloramfenicol (la maimuţă se pot obţine leziuni medulare, dacă se administrează peste 100 mg/kilocorp).

După administrarea de cloramfenicol la 10 voluntari (49) şi de derivaţi sulfuraţi de cloramfenicol la alţi 10, în doza de 49,68 mg/kilocorp, timp de 13—42 de zile, la 8 din cei 10 voluntari care au primit cloramfenicol (s-au făcut puncţii osoase de 2 ori pe săptămînă) s-au observat vacuolizări ale proeritroblaştilor, reversibile prin încetarea tratamentului (deci nu gruparea nitro este toxică, ci existenţa unui radical în poziţia para la benzen). La bolnavii trataţi cu analogi sulfuraţi de cloramfenicol, efectul toxic de vacuolizare a fost şi mai mare. S-a crezut că astfel s-a făcut dovada certă a mielotoxicităţii cloramfe-

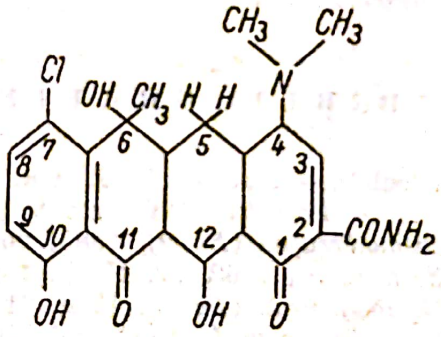
Scanned with OKEN Scanner

nicolului, dar s-au observat leziuni identice de vacuolizări ale proeritroblaştilor şi în intoxicaţiile acute cronice neurmate, niciodată, însă de anemii aplastice. Cum deci această vacuolizare a proeritroblaştilor este lipsită de specificitate, înseamnă că leziunea medulară nu trebuie considerată, în mod obligatoriu şi necesar, ca anemie aplastică, ci este posibil ca şi alţi factori necunoscuţi să fie necesari pentru a produce această complicaţie gravă (51).

2. **Tetraciclinele.** Reprezintă al doilea grup de antibiotice cu spectru larg care depăşeşte chiar sfera de acţiune antimicrobiană a cloramfenicolului. Într-adevăr, dacă tetraciclinele au, *in vivo*, o acţiune mult inferioară cloramfenicolului (faţă de salmonele, care cuprind şi bacilul tific), în schimb au acţiune şi asupra unor protozoare (*Amoebae*, *Trichomonas*), în afară de acţiunea asupra cocilor gram-pozitivi şi gram-negativi, asupra bacililor gram-pozitivi şi gram-negativi, asupra rickettsiilor şi virusurilor mari. Indicaţiile clinice sînt foarte asemănătoare cu acelea ale cloramfenicolului. Tetraciclinele au o resorbţie şi un nivel sanguin foarte bun, realizînd, în plus, concentraţii active biliare şi urinare (în special tetraciclina şi oxitetraciclina) mai bune decît cloramfenicolul. În schimb, se ştie că difuziunea în lichidul cefalorahidian este mult mai slabă decît aceea a cloramfenicolului. Se înţelege că în infecţiile biliare şi urinare sînt preferate tetraciclinele, iar în infecţiile meningelor — cloramfenicolul.

Preparatele cel mai frecvent utilizate astăzi (care au toate un spectru antimicrobian foarte apropiat) reprezintă derivaţi chimici cu modificări foarte mici faţă de prototipul tetraciclinelor (care realizează numai modificări farmacologice de toleranţă, absorbţie, difuziune, şi nu modificări ale spectrului antibacterian). Aceste tetracicline sînt următoarele:

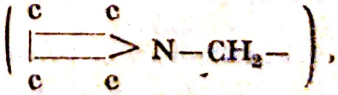
a) *Clortetraciclina* (aureomicina, biomicina etc.). Din punct de vedere chimic, acest preparat are ca element deosebit un atom de clor la C7 (în loc



de 1 H). Preparatul are marele dezavantaj că provoacă foarte adesea intoleranţă gastrică, greţuri, vărsături.

b) *Oxitetraciclina* (teramicina) are formula chimică identică cu aceea a clortetraciclinei, de care diferă prin lipsa atomului de clor de la C7 şi prin prezenţa unui oxidril (OH) la C5. Are o toleranţă gastrică mai bună.

c) *Tetraciclina*. Faţă de formula clortetraciclinei, are absent atomul de clor de la C7. Este foarte bine tolerată *per os*.

d) *Pirolidinmetiltetraciclina* (Reverinul) este, din punct de vedere chimic, o tetraciclină care are adăugată o grupare metil pirolidin  , graţie căreia preparatul devine foarte solubil şi poate fi întrebuinţat, cu succes, în perfuzii intravenoase şi chiar intramusculare (3—6 fiole/zi, de 0,250 g, în 2—3 prize). Pe lîngă titrurile înalte pe care le realizează în sînge, preparatul are şi o eliminare ceva mai lentă decît tetraciclinele anterioare. În pneumonia pneumococică, chiar o singură injecţie de 0,275 g (echivalent cu 0,250 clorhidrat de

Scanned with OKEN Scanner

tetraciclină) a fost suficientă la 18 din 20 de bolnavi (61); la ceilalţi 2 bolnavi a fost nevoie şi de a doua injecţie, peste 24 de ore.

e) *Demetilclortetraciclina* (Demeciclina). Chimic, este clortetraciclină, căreia i s-a suprimat gruparea metil de la C6. Se administrează peroral şi are proprietăţi farmacodinamice asemănătoare Reverinului (titru înalt, eliminare mai lentă).

f) *6-Metilen oxitetraciclina* (Metaciclina) este nucleul chimic al oxitetraciclinei, cu o grupare *metilen* (=CH_2) la C6. Are aceleaşi proprietăţi ca şi reverinul şi demeciclina, în comparaţie cu care are chiar o toleranţă perorală mai bună (52) şi o activitate antibacteriană superioară demetilclortetraciclinei privind germenii gram-pozitivi (63).

g) *Lymeciclina* (tetraciclină de care este legată o grupare *metilen* şi acidul diaminat *lizina*) sau Tetralysol este cel mai recent derivat tetraciclinic care prin faptul că se resoarbe mai bine din tubul digestiv decît celelalte tetracicline, pe deoparte nu dă tulburări digestive prin distrugerea florei intestinale, iar pe de altă parte, doza activă în 24 de ore este cu 1/3 mai mică (67).

În general, tetraciclinele pot fi suportate foarte bine, chiar luni de zile, fără să provoace leziuni renale, hepatice, nervoase sau hematopoietice. Se recomandă însă atenţie pentru prevenirea dismicrobismului intestinal, a candidozelor etc. (administrare concomitentă de iaurt, vitamine din grupul B etc.).

În ultimul timp se atrage atenţia asupra unor efecte toxice care apar la nou-născuţi şi la imaturi (trataţi cu tetracicline) care pot prezenta depuneri de tetracicline în zonele de creştere a oaselor, în felul acesta putîndu-se jena dezvoltarea ulterioară a scheletului; de asemenea, pot apărea depuneri în dinţi, unghii etc. Administrarea de tetracicline în ultimele luni ale graviditătii ar predispune la unele malformaţii congenitale scheletice ale copilului (54, 57).

Tetraciclinele administrate intravenos în doze mari (peste 2 g/24 de ore) pot da grave accidente hepatotoxice (68).

BIBLIOGRAFIE

1. Betchelor F. R. şi colab. — *Nature*, 1959, vol. 183, p. 257.
2. Jeune M., Humbert G. — *Pédiatrie*, 1962, nr. 8, p. 915.
3. Frisk A. Rune — *Chemotherapia (Basel)*, 1963, vol. 7, nr. 2, p. 67.
4. Young G. A. — *Brit. med. J.*, 1962, nr. 19, p. 1 410.
5. Bastin J. şi colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1964, 21.III, p. 1 059.
6. Vic Dupont şi colab. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 6, p. 271.
7. Campeanet L., Lappvre M. — *Un. méd. Can.*, 1963, nr. 8, p. 873.
8. Sabath I. J. şi colab. — *New. Engl. J. Med.*, 1962, vol. 267, p. 1 049.
9. Martin M. şi colab. — *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 16, p. 771.
10. Simon H., Ranzl. — *Ann. intern. Med.*, 1962, vol. 57, nr. 3, p. 344.
11. Leduc A., Fontaine J. — *Canad. med. J.*, 1962, vol. 86, p. 101.
12. Rutemburg A M. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1962, vol. 266, p. 755.
13. Abu Nasor H. şi colab. — *Amer. J. med. Sci.*, 1963, vol. 245, nr. 4, p. 459.
14. Jerzy Boronski — *Brit. med. J.*, 1964, 11.IV, p. 983.
15. Chabbert Y. A., Baudens J. G. — *Ann. Inst. Pasteur.*, 1962, vol. 103, nr. 2, p. 222.
16. Jevons P. şi colab. — *Lancet.*, 1962, 27.IV, p. 904.
17. Sidell S. şi colab. — *Arch. intern. Med.*, 1963, vol. 112, nr. 1, p. 21.
18. Carolinale Luigi — *Minerva med.*, 1963, 16.X, p. 1 399.
19. Steafford B. C. — *Med. J. Aust.*, 1962, vol. 11, nr. 2, p. 414.
20. Rolinson G. N., Stevens S. — *Brit. med. J.*, 1961, vol. 2, 22.VII, p. 191.
21. Ward E., Bullock — *Amer. J. med. Sci.*, 1964, vol. 246, nr. 1, p. 42.
22. Jambon M. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1964, nr. 3, p. 1 101.

Scanned with OKEN Scanner

23. O. Lean — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 42, p. 1 969.
24. Sleet R. A. şi colab. — *Brit. med. J.*, 1964, 18.I, p. 148.
25. Kauti M. Patel— *Brit. med. J.*, 4.IV, vol. 907, p. 1 963.
26. * * * — *Brit. med. J.*, 1964, 18.I, p. 132.
27. Sidney Ross şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 182, nr. 3, p. 238.
28. Gilbert I. Fredjr — *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 182, nr. 10, p. 1 048.
29. Siboulet J. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, vol. 38, p. 875.
30. Ravina A. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 46, p 2 198.
31. * * * — Simpozion internaţional asupra Ryfomicinelor, Ghemoterapia, 1963, vol. 7, nr. 3 ; vol. 7, nr. 4.
32. Hauduroy P., Rosset M. — *Chemotherapia*, (Bassel), 1963, nr. 6, p. 315.
33. Martin E. şi colab. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 2, p. 51.
34. Barber M. D., Waterworth P. — *Lancet*, 1962, nr. 1, p. 928.
35. Taylor G., Bloor K. — *Lancet*, 1962, nr. 1, p. 935.
36. Crosbie R. B. — *Brit. med. J.*, 1963, vol. 23, nr. 3, p. 788.
37. Perederi S., Delia Mut— *Viaţa med.*, 1961, nr. 6, p. 281.
38. Hygonot R. şi colab. — *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 1961, vol. 77, nr. 7, p. 211.
39. Balş M. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.
40. Valeriu A. — *Viaţa med.*, 1964, nr. 2, p. 93.
41. Falk W. — *Wien. med. Wschr.*, 1963, vol. 45, p. 850.
42. Bastin R., Vlade J. L. — *Rev. Prat* (*Paris*), 1963, vol. 13, nr. 31 bis, p. 128.
43. Voiculescu M. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.
44. Kuhfus W. — *Wien. med. Wschr.*, 1963, vol. 40, p. 739.
45. Miliez P., Tcherdakoff Ph. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 28, p. 1 241.
46. Neibauer I. G. — *Wien med. Wschr.*, 1963, vol. 51, nr. 52, p. 974.
47. Courtien A. L., Longeray A. — *Ann. Inst. Past.*, 1961, vol. 101, nr. 1, p. 147.
48. Bastin R. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, 21.III, p. 1 065.
49. Roubert M. Jiji şi colab. — *Arch. intern. Med.*, 1963, vol. 11, nr. 1, p. 70.
50. Mc Curdy P. R. — *New Engl. J. Med.*, 1962, vol. 266, p. 505.
51. Dameshek W. — *J. Amer. med Ass.*, 1960, vol. 174, p. 1 853.
52. Lind H., Trafton H. — *Antibiot. et Chemother* (*Basel*), 1926, vol. 12, nr. 11, p. 640.
53. * * * — *Lancet.*, 1963, 10.VIII, p. 283.
54. Lion O. — *Presse med.*, 1963, vol. 71, nr. 42, p. 1 969.
55. Daikos G. K. şi colab. — *Antibiot. et Chemother* (*Basel*), 1962, vol. 12, nr. 4, p. 243.
56. Bocîrnea C. — *Viaţa med.*, 1963, nr. 29, p. 1 497.
57. Shneerson A. N. — *Antibiotiki*, 1963, nr. 8, p. 695.
58. Rufanov I. şi colab. — *Antibiotiki*, 1963, nr. 9, p. 836.
59. Cleaesen M. şi colab. — *Antibiot. et Chemother* (*Basel*), 1962, vol. 12, nr. 3, p. 187.
60. Richards H. C. şi colab. — *Nature*, 1963, 27.VII, p. 354.
61. Benjamin M. şi colab. — *Antibiot. et Chemother.* (*Basel*), 1962, vol. 12, nr. 2, p. 85.
62. Sackmann W. şi colab. — *Antibiot. et Chemother.* (*Basel*), 1962, vol. 12, nr. 1, p. 34.
63. Kunin C. M. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y.*), 1962, vol. 110, p. 311.
64. Debre J. şi colab. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, p. 509.
65. Muggleton P.W. and al *Brit. Med. j.* 1964, nr. 2, p. 1234.
66. * * * *Brit. Med. j.*, 1964, nr. 2, p. 1410.
67. Whitby J. L. *Brit. Med. j.*, 1964, nr. 2, p. 1491.
68. * * * *Brit. Med. j.*. 1965, nr. 2, p. 1545.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA ANTICOAGULANTĂ ACTUALĂ ÎN MEDICINA INTERNĂ*

Dr. R. Geib

Terapia anticoagulantă se foloseşte de aproape 20 de ani în afecţiunile vasculare ocluzive ale venelor şi arterelor. Totuşi, în acest domeniu continuă să persiste concepţii divergente, provenite îndeosebi din interpretarea neunitară a procesului de coagulare. Ultimii ani au marcat progrese în privinţa conturării şi lărgirii indicaţiilor agenţilor anticoagulanţi „clasici" (heparina şi substanţele cumarinice), în metodica folosirii lor, în ce priveşte cunoaşterea şi combaterea efectelor lor secundare şi mai recent prin folosirea tot mai largă a medicaţiei fibrinolitice.

I. *CONCEPŢIA ACTUALĂ DESPRE TROMBOZĂ*

Mecanismul hemostatic reprezintă una din funcţiile homeostazice esenţiale ale vieţii. Orice deviere în plus sau în minus poate deveni un factor morbid. Cuceriri tehnice şi experimentale noi au adus unele clarificări în înţelegerea fenomenului trombotic. Clasica triadă etiologică a trombozei, descrisă acum 100 de ani de Virchow, şi care cuprinde modificările fluxului sanguin (staza), alterarea peretelui vascular şi aceea a coagulabilităţii sîngelui este încă valabilă. Astăzi se cunoaşte mai bine secvenţa şi intensitatea acţiunii acestor factori în variatele aspecte ale bolii tromboembolice. Există astfel *deosebiri nete între tromboza arterială şi cea venoasă*:

---

* *Nomenclatura internaţională a factorilor de coagulare*

Factor I = fibrinogenul
„ II = protrombina
„ III = tromboplastina
„ IV = calciul
„ V = proaccelerina (ac. globulin, -factor labil)
„ VI = —
Factor VII = proconvertina (SPCA)
„ VIII = f. antihemofilic
„ IX = plasma thromboplastin component (PTC)
„ X = f. Stuart-Prower
XI = plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII = f. Hageman

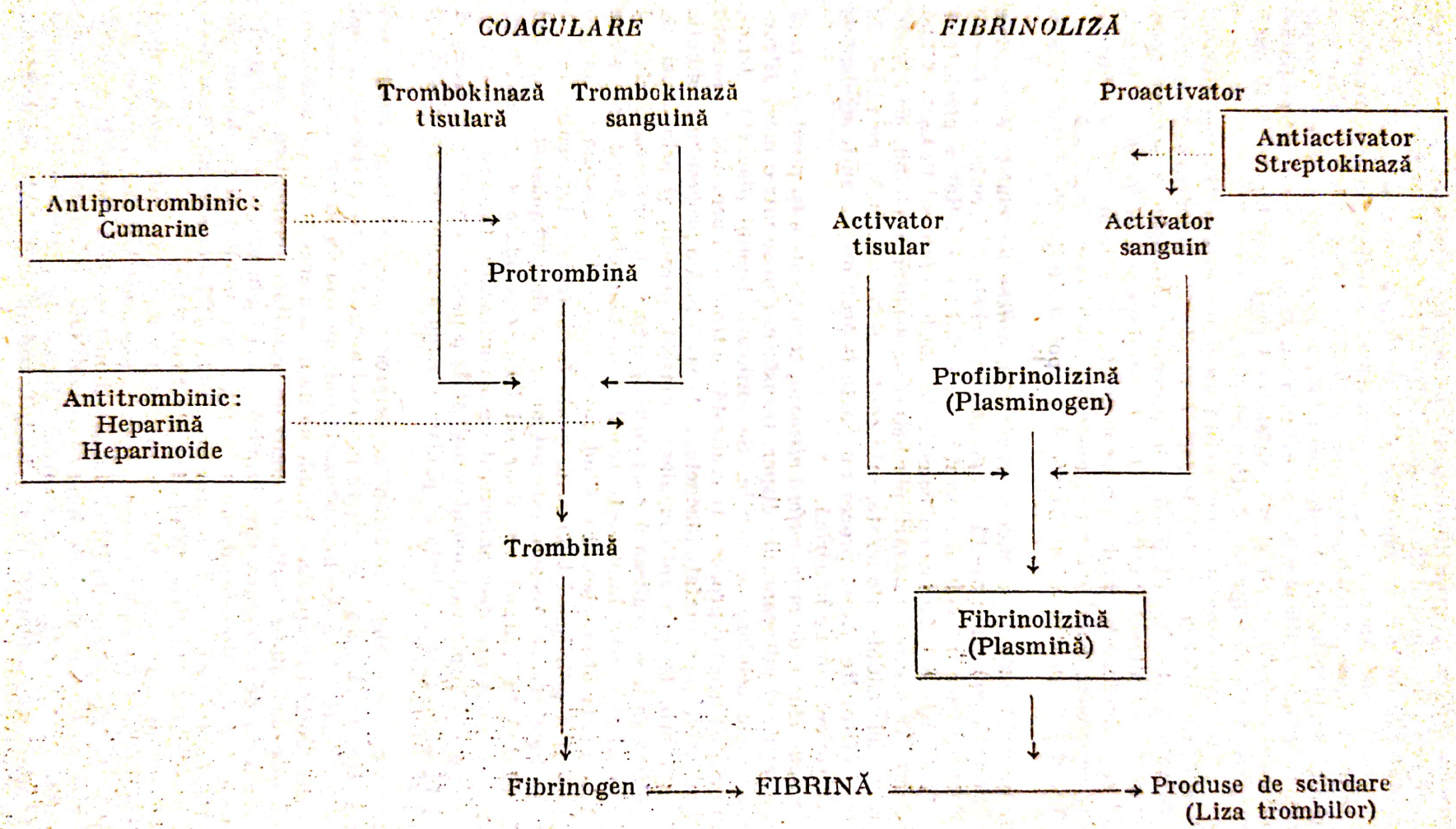


Fig. 1 — Echilibrul homeostatic dintre coagulare și fibrinoliză. Locul de intervenție a agenților anticoagulanți și a celor fibrinolitici (modificat după Gsell și Strässle).

— *tromboza arterială*, intim asociată cu procesul aterosclerotic, se observă în zone vasculare cu presiune şi flux sanguin intense, factorul iniţiator trombotic fiind reprezentat aici de *leziunea parietală* şi de agregarea trombocitară ;

— *tromboza venoasă* apare pe segmente vasculare îndemne, în care presiunea sanguină este joasă, factorul trombogen primar fiind considerat aici o alterare a coagulării (hipercoagulabilitate) şi tulburarea locală de circulaţie (staza). Aşa se explică eficienţa terapiei anticoagulaute care, în acest grup de afecţiuni trombotice venoase, acţionează etiologic, cît şi rezultatele mai puţin convingătoare ale anticoagulării în grupul afecţiunilor trombotice arteriale.

În timp ce în organismul sănătos există un echilibru între factorii fibrinoformatori şi cei fibrinolitici sanguini şi tisulari, care asigură edificarea şi primenirea continuă a filmului endotelial de fibrină, în procesele patologice vasculare acest echilibru dinamic este alterat (vezi fig. 1). În privinţa *genezei trombozei*, se ştie că orice ţesut cu leziuni acute produce tromboplastină, care, împreună cu protrombina şi calciul, generează trombina, care transformă fibrinogenul în fibrină.

În mare, *etapele procesului de tromboză* se pot delimita, după Owren, astfel (15) :

1. Într-un *prim timp* se produce *aderenţa trombocitelor* de celulele endoteliale lezate şi de fibrele de colagen, urmată de agregarea plachetelor, formîndu-se trombi detaşabili. Factorii care intervin în această etapă sînt : adezivitatea plachetelor (absentă în trombastenie), factorul plasmatic de adeziune (absent în boala Willebrand) şi calciul. Amorsarea agregării plachetare se asigură, probabil, prin ADP, provenit din celulele endoteliale lezate, prin contactul trombocitelor cu fibrele de colagen şi prin eritrocite. Acest proces nu poate fi prevenit de anticoagulantele perorale (cumarinice) sau de heparină.

2. În a *doua etapă*, de *metamorfoză viscoasă*, trombocitele îşi pierd structura internă, granulaţiile şi mitocondriile dispar, transformîndu-se într-o masă astructurală ; membranele celulare se menţin. Se formează trombi plachetari fermi, aderenţi. Amorsarea acestui proces este realizată de trombina generată de factorii de coagulare adsorbiţi pe suprafaţa plachetară. Această fază a procesului trombotic poate fi blocată prin terapie anticoagulantă masivă, peroral, şi prin heparină.

3. În *ultima fază* se realizează *coagularea plasmei*, cu formarea fibrinei şi apariţia trombului roşu, care înlocuieşte trombul alb plachetar. Acest proces este fundamental în boala aterosclerotică, fiind cauza obstrucţiei vasculare. Componenta coagulativă a procesului trombotic poate fi controlată terapeutic, fără a împieta asupra hemostazei. Aceasta este asigurată de cheagul plachetar, pe cînd formarea de fibrină în plasmă are doar rolul de consolidare a acestui cheag. Terapia anticoagulantă are deci obiectivul de a contracara, în măsură maximă, coagularea plasmei şi formarea trombilor roşii şi de a păstra o producţie necesară de trombină în atmosfera plachetară, pentru a asigura metamorfoza viscoasă şi hemostaza.

Pentru terapie este deci important să se precizeze ce loc ocupă coagularea în procesul de tromboză, să se delimiteze procesul normal de cel patologic, găsind elementele diferenţiale, deoarece hemostaza trebuie menţinută în limite fiziologice în timpul anticoagulării terapeutice. Problema de bază a acestei terapii este aceea de a se situa între cele două limite ale zonei de securitate terapeutice : cea *inferioară*, reprezentată de *subdozare*, care implică riscul ineficacităţii şi al progresiei bolii trombotice, şi cea *superioară*, *supradozarea*, care implică riscul hemoragic. Obiectivul terapeutic este deci realizarea unui nivel de hipocoagulabilitate constant, eficace, situat în limitele fiziologice ale hemostazei.

Stabilirea indicaţiei pentru terapia anticoagulantă ar fi mult uşurată dacă ar exista posibilitatea unei decelări exacte, prin mijloace de laborator, a unei constelaţii sanguine de hipercoagulabilitate. În afecţiunile *venoase* (boala tromboembolică) au fost semnalate stări de hipercoagulabilitate, în schimb în afecţiunile *arteriale* testele de laborator, folosite astăzi (timpul de protrombină, toleranţa la heparină, adezivitatea plachetară sau dozările izolate de factori), nu decelează

Scanned with OKEN Scanner

decît rareori o „situaţie trombofilă"; dimpotrivă, se constată adeseori chiar scăderi ale valenţelor de coagulare sub normal. Explicaţia este poate aceasta: în afecţiunile arteriale, fenomenul de hipercoagulabilitate pare a fi pur local, parietal, fără a se manifesta în sîngele total.

Condiţiile clinice care sugerează starea de hipercoagulabilitate sau acţionează în sens procoagulant sînt (12): *afecţiunile maligne* (cancerul pancreatic, pulmonar, gastric, prostatic); ele favorizează procesele trombotice, uneori la distanţă (flebita migratorie Trousseau), la fel *frigul*, prin creşterea viscozităţii sanguine, *leziunile necrotice* (prin eliberarea de tromboplastină), *poliglobulia*, adesea însoţită de trombocitoză, *perioada postoperatorie* (cu risc de tromboembolism), *sarcina* (creşte factorii VII şi X), *puerperiul* (creşte fibrinogenul). *afecţiunile cardiace ischemice* (infarct) şi *congestive* (cresc tromboplastina), *imobilizarea prelungită*, *expunerile la radiaţii*, *infecţiile* (în special cea stafilococică prin coagulază şi necrozină), *ateromul*, *adrenalina*, *fumatul*, *excesul de lipide*.

O atenţie deosebită o are în clinică situaţia de *hipercoagulabilitate* la bolnavii supuşi unei terapii anticoagulante de lungă durată, la care au apărut accidente hemoragice care au determinat întreruperea anticoagulării. După întrerupere, la aceşti bolnavi apar, adeseori, în primele patru săptămîni după sistare, accidente tromboembolice. Aceste accidente *nu apar*, în schimb, la acei bolnavi care *nu* au prezentat complicaţii hemoragice în cursul terapiei anticoagulante (9). Există hemoragii asociate cu stări de tromboză; ele se explică prin trombozare extensivă, cu consum mare de factori de coagulare. Aceste sindroame paradoxale, în care hipercoagulabilitatea coexistă cu sîngerarea, se întîlnesc în trombocitemia hemoragică, în purpura trombotică trombopenică, în expunerile la frig, în reacţiile posttransfuzionale, în lupusul eritematos, în unele neoplazii.

II. *AGENŢII ANTICOAGULANŢI*

Cele două principale categorii de substanţe anticoagulante folosite în prezent sînt următoarele (vezi tabelul I):

a) *anticoagulantele naturale*, cu acţiune *directă*: heparina şi heparinoidele;

b) *anticoagulantele sintetice*, cu acţiune *indirectă*: substanţe cumarinice şi derivaţii lor, indandionele;

la acestea se adaugă:

c) *sărurile metalice ale pămînturilor rare*, puţin folosite;

d) *agenţii fibrinolitici direcţi*: streptokinaza şi fibrinolizina;

agenţii fibrinolitici indirecţi: pirexalul, acidul nicotinic, adrenalina, tolbutamida, carbutamida etc. Acest din urmă grup nu se foloseşte practic, din cauza efectelor secundare severe.

a) *Heparina* este un acid mucoitinsulfuric, provenit din mastocite; ea ar fi anticoagulantul normal al sîngelui (7).

Acţiunea anticoagulantă a heparinei este încă neclarificată: activează antitrombina plachetară (cofactorul heparinic după Howell), acţionînd paralel asupra factorilor V, IX, XI, XII, blocînd producerea de tromboplastină plasmatică şi neutralizînd-o pe cea tisulară. Heparina inhibează coagularea imediat şi complet, are cel mai bun efect antitrombotic; efectul ei este rapid reversibil prin protamină. Dintre acţiunile secundare ale heparinei trebuie subliniată aceea de dispersie lipidică (clarificare lipemică a serului), care îşi găseşte o aplicare terapeutică în sindroamele de supraîncărcare lipidică şi colesterolică (16, 17). Heparinemia

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Substanţele anticoagulante

Categoria	Numele generic	Numele depus	Doza iniţială (în mg)	Doza de întreţinere (în mg)	Începutul efectului maxim (ziua)
Cumarinice	Bishidroxicumarin	Dicumarol	300— 600	25—100	2—3
	Etil-bis-cumacetat	Tromexan, Pelentan, Trombarin	1 500—2 400	600—900	1—2
	Acenocumarol	Trombostop-CIF Sintrom	8	1—4	1—2
	Fenprocumon	Marcumar	20—40	3—5	1—2
	Warfarin	Cumadin, Athrombin-K Pan-Warfarin	40—60	5—10	1—2
Fenilindandione	Fenindion	Athrombin, Indon, Pindione	200—400	50—100	1—2
	Difenadion	Dipaxin, Trombantin	20—50	3—5	1—2
	Anisindon	Miradon	500—700	50—150	1—2
Heparină	Heparina	Liquemin, Thrombophob, Pularin	100—150 ca doză de atac repetată la 4—6 ore	Aceeaşi	1—3 ore
Heparinoide	Sulfoester polizaharidic	SP_{54}, Heparinoid, Eleparon	100 la 6 ore	50 la 12 ore	1—3 ore
Fibrinolitice	Streptokinază	Streptase, Varidase	250 000 u. 500 000 u.	2/3 din doza iniţială	1—3 ore
	Fibrinolizină	Actase, Plasmin	1 milion u. la 6 ore		Imediat

Scanned with OKEN Scanner

fiziologică este menţinută la un nivel foarte scăzut, printr-o heparinază hepatică şi o antiheparină pulmonară. *Durata acţiunii* heparinei este scurtă : după administrarea intravenoasă a unei doze de 5 000 u. i., efectul anticoagulant apare la cîteva minute, este maxim după 1 oră şi dispare după 3 ore (7). Pentru a asigura o acţiune mai lungă (timp de 4—6 ore), sînt necesare doze de 10 000—12 000 u.i. (100—120 mg). Eliminarea se face în proporţie de 20% pe cale renală ; restul se inactivează prin heparinază.

Tabelul II

Efectele heparinei (după Winterstein)

In coagulare	Efecte diverse
Trombocitele Inhibează → contact, aglutinare urme de trombină ↓ Factorii plachetari Inhibează → factorii X, IX, VIII ↓ Tromboplastina Inhibează → factorii VII, V, calciu, protrombină ↓ Trombina Inhibează → fibrinogen ↓ Fibrina Favorizează fibrinoliza ↓ *Fibrina solvită*	*Inhibează* : lipemia, hialuronidaza, ribonucleaza, ACTH, cortizonul, lizozimul, fumaraza, tripsina, complementul hemolitic, efectul histaminic şi serotoninic, eliminarea de K, hemoliza prin venin de cobra *Scade* : glicemia, tensiunea arterială *Stabilizează* : acidul piruvic, acidul ribonucleic, peroxidaza leucocitară *Favorizează* : fosfataza alcalină, esteraza sanguină, eliminarea de Na, vasodilataţia, circulaţia sanguină, eozinofilia, formarea de ţesut conjunctiv.

Prin acţiunea ei imediată, eliminarea rapidă, raritatea accidentelor, a efectelor secundare şi a lipsei de toxicitate, heparina este cel mai bun anticoagulant. Precauţiile pe care le cere terapia cu heparină sînt (15) : determinarea timpului de coagulare (care reprezintă şi metoda de control a terapiei) şi cercetarea rezistenţei la heparină (după tehnica Takats sau Soulier). Heparina şi heparinoidele favorizează, paralel, procesele fibrinolitice, au efect vasodilatator arteriolar, antiexsudativ, anticomplementar şi antihistaminic. *Administrarea* cea mai fiziologică pare a fi perfuzia intravenoasă sau injecţiile intermitente intravenoase. Pentru perfuzia de heparină, cantitatea de 150—300 mg se dizolvă în 1 000 ml ser fiziologic sau soluţie glucozată 5%, perfuzîndu-se 2 ore, cu un ritm de 40 de picături/min. După 2 ore se determină timpul de coagulare. Dacă acesta a crescut cu 50% faţă de martorul iniţial, ritmul perfuziei se reduce la 20 de picături/min., iar dacă se află sub această valoare, se continuă în acelaşi ritm. Injecţiile intravenoase intermitente se fac în doze de 100—150 mg care asigură un nivel de anticoagulare timp de 4—6 ore. Heparina se mai administrează subcutanat sau intramuscular, în soluţii apoase sau de depozit (cu riscul, însă, al durerilor şi hematoamelor locale).

Proprietatea de a acţiona rapid şi intens o face aptă pentru iniţierea terapiei anticoagulante. Durata acestei perioade de iniţiere este variabilă, în funcţie de gravitatea sindromului trombotic ; ea este de 3—4 zile, în formele uşoare. În cazuri

severe, heparina se poate continua fără risc, timp de cîteva săptămîni. După perioada de inițiere, terapia anticoagulantă se continuă, de obicei, cu un anticoagulant peroral. Asocierea cea mai frecventă este cu un preparat cumarinic, în așa fel, încît timp de două zile să se suprapună cele două anticoagulante, pentru a nu scădea nivelul anticoagulării (cumarinicele avînd un timp de latență de 1—2 zile) (vezi fig. 2).

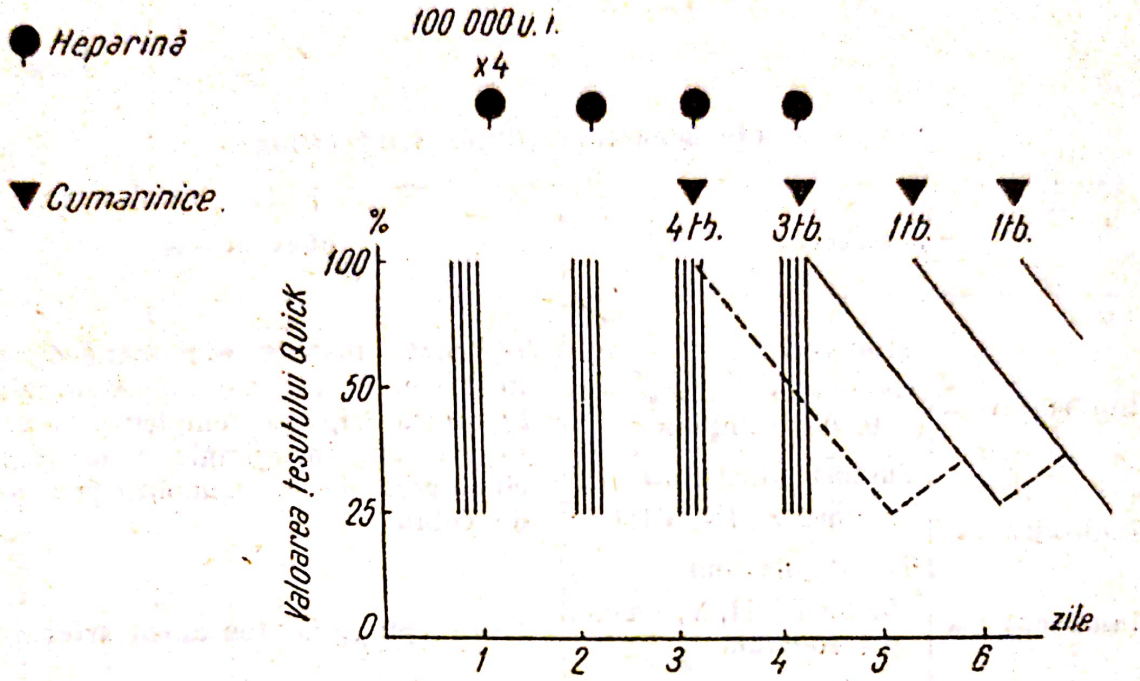


Fig. 2. — Schema terapiei asociate (heparină + cumarină).

Dozarea nu este unitară. Există diferite procedee:

— *schema Bauer* (în tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară). Se administrează, intravenos, cîte 150 mg (= 150 000 u.i.) heparină la orele 8—12—16—20 (și, eventual, încă o doză similară în cursul nopții, mai ales în embolia pulmonară). Din ziua a 2-a și pînă în ziua a 5-a sau a 6-a se repetă administrarea la aceleași intervale de timp, dar a unei doze mai mici (de 100 mg). Apoi bolnavul poate fi mobilizat cu ciorap elastic; se reduc apoi dozele și intervalele, tratamentul durînd, în medie, 14 zile. Merz și Stamm semnalează o scădere a mortalității în boala tromboembolică de la 18 la 1%;

— *schema Stamm*: 600 mg, intravenos, în primele 24 de ore (fracționat), 450 mg, intravenos, în ziua a 2-a, apoi cîte 400 mg/zi, timp de 10—20 de zile, după care se trece la administrarea de cumarinice (alte 10—20 de zile). Bolnavul poate fi mobilizat din ziua a 3-a;

— *schema Jürgens*: 600 mg, intravenos, prima zi (în 4—5 injecții), apoi 400—600 mg, intravenos, iar în ziua a 3-a — a 4-a se trece la un anticoagulant peroral;

— *după schema Stagnell* sau *Takats*, terapia cu heparină se începe cu doze intravenoase și apoi se continuă cu injecții subcutanate de 100—200 mg, în soluție de 10—20%, la intervale de 4—8 ore.

Dozarea zilnică minimă ar fi, după Jorpes, de 250 mg, iar după Stamm, de 400 mg. Cu o astfel de dozare nu s-a semnalat în literatura de specialitate nici un caz letal, prin embolie. La o subdozare, anticoagularea nu asigură sistarea creșterii trombului; apoziția trombotică fiind foarte laxă prezintă un mare pericol de embolii letale. Paralel, este necesară o durată suficientă a terapiei anticoagu-

Scanned with OKEN Scanner

lante, pentru a acoperi cu certitudine faza de hipercoagulare; încetarea precoce duce la o diateză trombogenă foarte intensă.

Controlul terapiei heparinice se face prin timpul de coagulare.

Indicații speciale ale heparinoterapiei le reprezintă afecțiunile ocluzive arteriale embolice și trombotice, cît și profilaxia atero- și arteriosclerozei. În *embolia arterială* concurează două procedee: a) *embolectomia precoce* (în limita primelor 6—10 ore), care este metoda electivă în embolia aortică, iliacă și femurală, și b) *tratamentul heparinic* (început intraarterial și continuat intravenos), combinat cu spasmoliză, tratament antalgic și antișoc intens. Terapia conservatoare este indicată în ocluziile arterelor gambei sau atunci cînd există contraindicații pentru embolectomie (vîrstă, afecțiuni circulatoare severe, imposibilitate de transport). Tratamentul cu heparină se instituie imediat, chiar la domiciliul bolnavului, printr-o injecție intraarterială de 20 000 u.i. (în artera femurală, sub arcada inghinală) și se repetă la interval de 6 ore cu 10 000—15 000 u.i., intraarterial sau intravenos. După depășirea fazei acute a șocului embolic, se poate trece apoi la terapia de cursă lungă cu derivați cumarinici. A fost recomandată aplicarea sistematică a heparinei după embolectomie, dar inconvenientele hemoragice fac ca, în prezent să se prefere terapia cu streptokinază, pentru evitarea trombozei de sutură și a recidivei embolice (10).

În ultimii ani s-a propus *profilaxia heparinică a procesului atero- și arteriosclerotic*, pornind de la efectul heparinei asupra metabolismului lipidic (de clarificare a plasmei lipemice, de normalizare trecătoare a lipidogramei) și de la considerația că hipoheparinemia ar putea constitui o verigă în geneza aterosclerozei. Dacă datele experimentale pe animal sînt destul de concludente și pozitive, rezultatele înregistrate în patologia umană nu au confirmat încă, în mod convingător, utilitatea unei terapii intermitente cu heparină. Schema recomandată, între alții de Keller, Raynaud, B. Theodorescu prevede administrarea, la intervale de 2—3 zile, a unor doze de 5 000 u.i. heparină, timp de 4—8 luni. Dozarea aceasta minimală nu atinge o hipocoagulare decelabilă, dar ar realiza un efect lipidoconversant, apreciat ca eficace, din punct de vedere clinic, de mulți autori. Recent, s-au preconizat, în același scop, doze mult mai mari (de 40 000 u.i., subcutanat sau intramuscular) de preparate-*retard* (Liquemin-*dépôt*, Heparin-*retard* Richter), dar sub această formă tratamentul este foarte scump și nu lipsit de efecte secundare. Nu se poate face însă o apreciere definitivă a terapiei heparinice antiaterogene.

Alte indicații ale heparinoterapiei sînt: *peritendinitis crepitans* (administrări intravenoase), leziuni ale tendonului lui Ahile la atleți și contractura Dupuytren (aplicații locale de soluție 5%), embolia grăsoasă (intramuscular, 250 mg/zi, după Frysacker), sindromul posttrombotic.

b) *Heparinoidele*, introduse de cîțiva ani în terapia anticoagulantă, au o acțiune fibrinolitică și trombolitică utilă și avantajul unor foarte reduse efecte secundare hemoragice. *Dozarea* (pentru preparatul SP_{54}): în primele 3—4 zile se administrează, la interval de 8 ore, cîte 1 fiolă de 100 mg, intramuscular, apoi la 12 ore, iar din ziua a 6-a, cîte 50 mg la 12 ore, durata totală fiind de 6 — 50 de zile. În afara indicațiilor clasice pentru heparină și cumarinice, heparinoidele își mai găsesc aplicarea în tratamentul și profilaxia aterosclerozei, în angiopatia diabetică, în infarct, preinfarct, sindromul postinfarct, în profilaxia postoperatorie a trombozei, în stările de dislipidemie (hiperlipemie, dislipoproteinemie, hipertrigliceridemie, kilomicronemie, hiperbetalipoproteidemie).

c) *Substanțele cumarinice și fenilindandionele* (vezi tabelele I și III) acționează numai *in vivo* și inhibează cel puțin patru componente (factorii II, VII, IX, X) ale mecanismului de coagulare. Sînt considerate „antiprotrombinice". Mecanismul lor intim exact rămîne încă obscur. Efectul anticoagulant cumarinic nu se suprapune exact efectului antitrombotic. Cumarinicele mai deprimă activitatea enzimelor plachetare. Atacul heparinic este diferit de cel cumarinic, aceste două substanțe completîndu-se, motiv pentru care se folosesc în asociere.

Tabelul III

Efectele cumarinice (după Wessler)

In coagulare	Efecte diverse
Deprimă: factorii II, VII, IX, X „ adezivitatea plachetară „ activitatea enzimelor plachetare	*Cresc*: permeabilitatea capilară, fluxul coronarian, fixarea eritrocitară de I^{131}, excreţia de acid uric, transaminaza şi lacticodehidraza, cresc capilarodilataţia şi permeabilitatea. *Scad*: inotropismul miocardic *Alte efecte*: sînt antiveratrinice, previn reacţia Shwartzman generalizată, interferează fosforilarea oxidativă, sînt antitiroidiene (fenindiona), bronhodilatatoare

Resorbţia intestinală este rapidă; substanţele cumarinice apar în 1—2 ore în plasmă, unde ating nivelul maxim în 2—13 ore. Nivelul activ al cumarinicelor ar fi de 5 mg‰ plasmă, după care începe abia acţiunea protrombinopenică. Metabolizarea făcîndu-se foarte variabil, este necesară o strictă individualizare în posologia lor. Concentraţia plasmatică scade rapid în primele 5 ore, apoi mai lent; după 15 ore, aproximativ 10% din substanţă se află în ficat, unde este fixată şi metabolizată; aici se produce, probabil, inhibiţia sintezei factorilor de coagulare în următoarea ordine: VII, X, II şi IX. Similitudinea lor structurală cu vitamina K_1 explică acţiunea lor competitiv-metabolică substitutivă. De aceea, eficacitatea cumarinicelor depinde şi de rezervele de vitamină K_1 ale bolnavului. *Eliminarea* se face exclusiv pe cale renală, sub formă biologic activă. În privinţa *efectului antiprotrombinic maxim*, acesta se produce la 24 de ore după doza iniţială. *Controlul* va fi descris în capitolul următor. Indicaţia cumarinicelor o constituie terapia anticoagulantă de durată lungă, precum şi profilaxia accidentelor tromboembolice.

Dozarea. În cele ce urmează, ne vom referi la preparatul romînesc cumarinic „Trombostop", care se prezintă sub formă de comprimate conţinînd 2 mg. Se preferă *doza unică* zilnică, administrată o dată dimineaţa, după micul dejun, sau, de preferinţă seara, ceea ce prezintă avantajul de a putea efectua testele de control în dimineaţa următoare şi de a putea adapta corect doza în continuare (15). Testele de control (testul Quick şi testul de toleranţă la heparină) se fac zilnic în primele zile, apoi, cînd efectul anticoagulant s-a stabilizat, la 2—3 zile. „Doza de atac" sau „doza primei zile" este de 8 mg (4 tablete) şi se administrează o dată (17). După un interval riguros de 24 de ore, se administrează „doza celei de-a doua zi" (sau doza complementară), care este de 6 mg (3 tablete). În această zi scăderea activităţii protrombinice este de 70—75%, iar indicele de rezistenţă la heparină de 0,65. Din ziua a 3-a se administrează doza de întreţinere, în aşa fel, încît activitatea protrombinică din plasmă să se menţină la o valoare de 25% faţă de normal, iar indicele rezistenţei la heparină, în jurul cifrei de 0,625. Aceasta se realizează, de obicei, prin doze zilnice între 1 şi 4 mg, în medie de 2 mg (1 tabletă). Fără posibilitatea controlului riguros, folosirea cumarinicelor este interzisă. Este indicat ca bolnavul să fie prevenit asupra conducerii terapiei, să colaboreze cu medicul, să poarte un carton cu indicaţia tratamentului, a grupului sanguin, şi, eventual, să posede un preparat de vitamină K_1 (în tablete de 5 mg).

Efectele secundare ale Trombostopului sînt foarte reduse. Semnale de alarmă pentru supradozaj sînt gingivoragia şi pozitivarea testelor de rezistenţă capilară. Inconvenientul său, comun de altfel tuturor cumarinicelor, este instalarea, tre-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Efectele clinice ale anticoagulantelor (după H. Stamm)

	Heparina	Heparinoide	Cumarinele	Indandionele	Pămînturi rare
Efect antitrombotic	Optim	Mai slab ca la heparină	Mai lent şi mult mai incert ca la heparină		Rapid
Antidot	Protamina (efect imediat)	Protamina (efect imediat)	Vitamina K = efect după ore		—
Recidive la dozarea terapeutică	Nu apar practic	Rareori	Iniţial sînt frecvente, mai tîrziu rare. De aceea, se începe obligatoriu, cu heparină		Prezente
Hemoragii la dozarea terapeutică	În circa 25% din cazuri, la o dozare corectă	Mai frecvente ca la heparină	Rare (1%)	Rare (1%)	Destul de frecvente
Efecte secundare nedorite	Fără importanţă clinică	Frecvente	Foarte rare (1%)	Mai frecvente decît la cumarină	Toxice
Alopecie postterapeutică	În 40%	În 40%	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

cătoare, a unei hipercoagulabilităţi în zilele consecutive întreruperii tratamentului intens, ceea ce impune o scădere lentă a ultimelor doze.

Alături de heparină, Trombostopul este medicamentul cel mai indicat pentru profilaxia şi tratamentul sindroamelor tromboembolice. Majoritatea autorilor asociază aceste două anticoagulante în felul următor: în prima zi, se administrează, intravenos, heparină şi concomitent doza de atac a Trombostopului; a doua zi se reduce heparina la jumătate şi se administrează doza complementară de cumarinic, iar în ziua a 3-a se continuă, exclusiv, cu doza de întreţinere de Trombostop, suprimîndu-se heparina. Această schemă s-a dovedit eficace în formele severe ale bolii tromboembolice; în formele uşoare se foloseşte numai anticoagulantul peroral.

III. *METODICA ŞI CONTROLUL TERAPIEI ANTICOAGULANTE*

Se deosebesc două tipuri de aplicare a terapiei anticoagulante:

a) *tratamentul de scurtă durată*, care se întinde pe o perioadă variabilă (de zile pînă la săptămîni) şi se efectuează, de obicei, cu heparină, singură sau în asocierea heparină-cumarinice, în raport cu indicaţia cazului;

b) *tratamentul de lungă durată*, care fie că continuă pe primul, fie că foloseşte, exclusiv un anticoagulant peroral din grupa cumarinicelor.

Un principiu important în conducerea terapiei anticoagulante este acela de a prelungi tratamentul timp de 2 — 3 săptămîni după dispariţia fenomenelor clinice tromboembolice, pentru a se asigura un rezultat durabil.

Au fost descrise diferite modalităţi de control şi baterii de teste în terapia anticoagulantă. Este necesar ca ele să înregistreze variaţia factorilor II, V, VII, IX şi X. În practică s-a impus testul Quick (întru-un timp), asociat cu trombelastografia (TEG) sau cu testul de toleranţă la heparină. Testul Quick înregistrează, cu suficientă fidelitate, pericolul hemoragiei, pe cînd TEG şi testul de toleranţă la heparină semnalează, cu sensibilitate, accentuarea diatezei trombotice. Superioare testului Quick ar fi metodele propuse de Owren: metoda P — P (proconvertină — protrombină) şi „Thrombotestul". Acesta din urmă se face în sîngele venos şi cel capilar, ceea ce îi conferă avantajul controlului ambulatoriu, la domiciliu. El indică depresiunea tuturor factorilor de coagulare influenţaţi de cumarinice, inclusiv a factorului IX. Acest test alarmează mai repede, este deci mai sigur în prevenirea complicaţiilor hemoragice, dar, implicit, mai deficitar în privinţa realizării unei dozări eficace. Pentru testul Quick se foloseşte, drept sursă de tromboplastină, extract salin de creier uman. Obiec-

Scanned with OKEN Scanner

tivul terapeutic este acela de a *prelungi* timpul de protrombină de 2-3 ori faţă de normal, corespunzînd unei reduceri a activităţii protrombinice plasmatice la 30-15% faţă de plasma normală. Criticile aduse testului Quick se referă la faptul că nu înregistrează depresiunea factorului IX şi că ar putea apărea hemoragii chiar la un timp Quick în zonă terapeutică. Hemoragiile se datoresc, de obicei, unei depresiuni a factorului X sub 5%; de aceea, orice metodă de control trebuie să includă o posibilitate de determinare a acestui factor (cum ar fi de exemplu „Thrombotest-ul" Owren). Este necesară, îndeosebi, o tromboplastină foarte sensibilă; tromboplastinele comerciale sînt, de obicei, insensibile pentru factorii X şi VII şi pot conduce astfel la dozări excesive cu risc hemoragic. O altă importantă precauţie tehnică constă în evitarea contaminării cu sînge (ser) în timpul preparării tromboplastinei, deoarece serul conţine factorii X şi VII, care pot compensa absenţa acestora în sîngele care trebuie testat. De asemenea este bine de ştiut că există diferenţe de activitate între tromboplastina de iepure şi cea umană.

Precauţii. În cursul administrării anticoagulantelor se vor evita injecţiile intramusculare, intraarteriale, blocajul paravertebral, dat fiind pericolul hematoamelor şi al hemoragiilor; se admit injecţiile subcutante şi intravenoase cu ace foarte fine. O serie de agenţi farmacologici potenţează acţiunea anticoagulantelor şi îngreuiază controlul lor: butazolidina inhibează eliminarea renală a preparatelor cumarinice (efect-*retard*), ceea ce impune eventuala reducere a dozelor de anticoagulante. Similar, antipireticele şi analgeticele (pirazolonele, salicilaţii, PAS) intensifică efectul anticoagulantelor prin reducerea factorilor II, VII şi scăderea rezistenţei capilare. Antibioticele ar avea şi ele un efect de intensificare a acţiunii anticoagulante (Matis, Nagel). Simpaticoliticele (regitin, ronicol) şi parasimpaticomimeticele (acetilcolina, prostigmina) acţionează în sens anticoagulant, prin scăderea potenţialului protrombinic şi prin stimularea activităţii antitrombinice a heparinei. Similar acţionează fenotiazinele de tip clorpromazinic. Deoarece bolnavii vasculari sînt de obicei de vîrstă înaintată scăderea rezistenţei capilare produsă de cumarinice poate genera complicaţii hemoragice. În cazul cumarinicelor este indicată o mare atenţie, chiar la o dozare corectă, la bolnavii cu dereglări endocrino-metabolice cu repercusiuni vasculare (hipertensiune arterială, diabet vasculite, malformaţii vasculare, infecţii, alergii, policitemie).

Scanned with OKEN Scanner

IV. *EFECTELE SECUNDARE ALE ANTICOAGULANTELOR. ANTIDOTURI. CONTRAINDICAȚII*

Marea valoare terapeutică și profilactică a anticoagulantelor este asociată cu unele inconveniente : în cazul folosirii oricăreia dintre ele poate surveni o *diateză hemoragică* ; accidentul este însă rar, poate fi prevenit prin controlul corect și combătut cu ușurință. Cea mai frecventă complicație este *hemoragia* (prin greșeli de dozare, prin potențarea unor stări patologice latente ca de exemplu ulcere gastrointestinale sau prin abuz în scop suicid sau abortiv). La o aplicare corectă frecvența hemoragiei nu este mai mare de 1% (Thies, 1963). Hemoragia se evită prin alegerea corectă a indicațiilor și respectarea *contraindicațiilor majore* ale anticoagulantelor : diatezele hemoragipare (coagulopatii, trombopenii, trombopatii, vasopatii), afecțiunile hepatice cu proba Koller negativă, hemoragiile cerebrale, sîngerările la nivelul aparatului respirator și genitourinar, insuficiența renală severă, hipertensiunea arterială cu maxima peste 200 mm Hg, operațiile și traumele cerebromedulare recente, ulcerațiile gastrointestinale recente sau active. *Contraindicațiile relative* sînt reprezentate de endocardita subacută, pericardita după infarctul miocardic (pericol de hemopericard !), vasculite, diabetul sever, lactație (pentru cumarinice), sarcină (cumarina poate fi abortivă în primele luni). Se impune mare atenție în cazul *medicației asociate :* purgativele drastice, sulfamidele, antibioticele interferează în sinteza vitaminei K. În sfîrșit, insuficienta posibilitate de control a tratamentului reprezintă, de asemenea, o contraindicație. De aici reiese importanța deosebită a unei *anamneze corecte.* Recunoașterea hemoragiei se face prin controlul clinic și sanguin (hematocrit, hemoglobină, numărul eritrocitelor, examen de urină, fecale). Cefaleea persistentă sugerează, în cursul terapiei anticoagulante, o hemoragie cerebrală, mai ales dacă se adaugă pareze, tulburări de vedere și vorbire ; ele indică încetarea tratamentului și administrarea antidotului respectiv. *Tratamentul hemoragiei* se face sistematic : formele ușoare, fără anemie, nu necesită antidot, ci suprimarea temporară a anticoagulantului ; în cele medii se sistează medicația și se apreciază necesitatea administrării de antidot ; în cele severe se combate, în plus, colapsul prin transfuzie de sînge și administrare, obligatorie, de antidot. În hemoragia gastrointestinală este indicată trombina. *Pericolul hemoragiei nu trebuie, totuși, supraestimat :* mai mulți bolnavi au murit prin *subdozare* (accidente tromboembolice), decît prin *supradozare* (hemoragie).

Scanned with OKEN Scanner

Antidoturi. 1 mg *heparină* se neutralizează cu 1—1,5 mg protamină sau Polybren;

— în cazul *cumarinicelor*, *indandionelor* şi al *pămînturilor rare*, se foloseşte *vitamina K* (20-40 mg intravenos, subcutanat, intramuscular sau peroral), timp de 3-5 zile sau mai mult (altfel poate reapărea efectul cumarinic). Efectul corectant se produce în cîteva ore. Dozele mari de vitamină K produc o rezistenţă de cîteva săptămîni faţă de cumarinice. O *acţiune imediată şi substitutivă* a factorilor de coagulare o are *transfuzia de sînge.*

Efectele secundare caracteristice heparinei (vezi tabelele II şi IV) constau în vasodilataţie arteriolară, scăderea tensiunii arteriale, trombocitopenii trecătoare, fenomene hemolitice, scăderea numărului bazofilelor, eozinofilie, bactericidie negativă (prin scăderea complementului şi a properdinei); heparina poate trece în limfă şi lichidele oculare; dă o *alopecie trecătoare*, insuficient clarificată, dureri în regiunile vasculare trombozate (care apar chiar la prima injecţie).

Efectele secundare ale cumarinicelor (vezi tabelele III şi IV) se manifestă printr-o necroză cutanată (rară) pe coapse, sîni, fese, abdomen etc., cu o patogeneză neclară; în ziua a 4-a — a 5-a pot apărea peteşii, uneori întinse, cu tendinţă la necrozare, pînă la fascie, capilarodilataţie, scăderea rezistenţei arteriale periferice, agranulocitoză (foarte rară, mai ales după indandione), enterite, dizenterie, steatoree (mai ales în cazul asocierii Marcumar-Rutin), urticarie, uricozurie masivă. *Intoxicaţia cu cumarinice* se manifestă prin alterarea stării generale, subfebrilitate, puls mic, transpiraţii, greaţă, eritem facial, leucopenie, icter, uneori reacţii leucemoide. Tratamentul constă în administrarea vitaminelor C şi K.

V. *INDICAŢIILE TERAPIEI ANTICOAGULANTE*

Ele se orientează după cele două mari categorii de afecţiuni trombotice:

a) *tromboza venoasă şi intracardiacă* (cu *intima normală*), în care *coagulabilitatea este mare.* Aici terapia anticoagulantă acţionează aproape etiologic. Se folosesc anticoagulante cu acţiune intensă şi de scurtă durată;

b) *tromboza secundară* (*cu intima anormală* — ateroscleroza) reprezintă domeniul metodelor anticoagulante de lungă durată.

În timp ce administrarea de anticoagulante este considerată astăzi măsura terapeutică cea mai eficace în profilaxia şi tratamentul trombozei profunde a venelor membrelor

Scanned with OKEN Scanner

şi ale pelvisului, nu există un punct de vedere unanim în privinţa indicaţiilor lor în arteriopatiile ocluzive periferice. Aceasta se explică prin particularităţile trombogenetice de la nivelul peretelui arterial, purtător de leziuni sclerotice. Aici, în zona intimei, vecină lumenului arterial, activitatea tromboplastică este foarte intensă, în timp ce activitatea fibrinolitică este foarte redusă sau chiar absentă. În ultimul timp s-au adus dovezi că, în stadiile incipiente ale depunerii de lipoizi şi de apariţie a ateromatozei, există o mare creştere a coagulabilităţii la nivelul peretelui arterial, care scade apoi, în stadiile avansate ale sclerozei, cînd, la acest nivel, devin active antitromboplastina tisulară şi procesul de fibrinoliză (10). Paralel, a fost pusă în evidenţă în sîngele acestor bolnavi o tendinţă la hipercoagulare (10), cu creşterea factorului V, a protrombinei, scăderea antitrombinei plasmatice, creşterea toleranţei la heparină (pe TEG), precum şi scăderea activităţii fibrinolitice. Toate aceste date subliniază importanţa procesului trombotic *parietal* în arteriopatiile ocluzive, care justifică, cel puţin teoretic, o terapie anticoagulantă de lungă durată (Castro, Hess, Lund, Ejrup ş.a.). Anticoagularea nu mai acţionează însă de data aceasta asupra unui proces primar lezional, ea previne doar eventuala extensie a trombozei parietale,

a) *Terapia anticoagulantă de scurtă durată* este indicată în stările clinice cu risc temporar mare de tromboembolie, îndeosebi în stările postoperatorii. Sub terapia anticoagulantă se semnalează o reducere cu 80% a riscului emboliei pulmonare (Owren). Postoperator, profilaxia cu anticoagulante se face la bolnavi cu antecedente trombotice, la obezi, la cei cu insuficienţă cardiacă congestivă, la cei cu varice ale membrelor inferioare şi, mai ales, după operaţiile pe pelvis. Adesea, tromboza este silenţioasă, clinic mută, insidioasă. În aproape 80% din cazurile de embolie pulmonară, semnele clinice lipsesc. Terapia anticoagulantă se începe chiar în ziua operaţiei sau în prima zi, postoperator. Sînt autori (Storm) care încep terapia anticoagulantă preoperator, mai ales în intervenţiile pulmonare sau în valvulotomiile mitrale. Această metodă îşi mai găseşte locul în profilaxia trombozei la bolnavii peste 45 — 50 de ani, care sînt obligaţi la imobilizare timp de peste 5 zile (de exemplu, pentru fracturi de col femural sau alte fracturi, care sînt reputate pentru marea lor incidenţă de complicaţii embolice). Alte indicaţii ale terapiei anticoagulante de scurtă durată le reprezintă insuficienţa cardiacă în timpul tratamentului chinidinic al fibrilaţiei atriale, arsurile sub 15% din suprafaţa corpului, trombozele venoase profunde şi trombozele axilare. Tromboflebita superficială *nu este* o indicaţie

Scanned with OKEN Scanner

pentru terapia anticoagulantă. În cadrul trombozei venoase, există, în prezent, o posibilitate eficace de *profilaxie* prin anticoagulante administrate pe cale orală; ea trebuie începută precoce, înaintea constituirii trombilor, şi continuată pînă la dispariţia pericolului trombozei venoase. Durata terapiei se întinde, deci, pe toată perioada riscului de embolie, de stază venoasă, imobilizare, şi va fi deci de minimum 3 — 4 săptămîni, prelungindu-se pînă la 6, mai rar 12 săptămîni. În chirurgie se conturează o *profilaxie de rutină* a trombozei, cu o durată medie de 7 — 14 zile, la bolnavii cu vîrsta peste 40 de ani, după intervenţii abdominale, toracice, urologice, ginecologice, ortopedice, la cei cu antecedente trombotice sau cu malignopatii (25).

Infarctul miocardic „acut" este un subiect mult discutat recent în ceea ce priveşte indicaţia medicaţiei anticoagulante de scurtă durată, cu obiectivul de a preveni recurenţa trombozei coronariene (Wright, Tullock). Cifrele complicaţiilor tromboembolice postinfarct variază între 8 şi 35%; terapia anticoagulantă a redus indicele de letalitate a acestor cazuri, în proporţie de circa 4%, nesemnificativ statistic. Efectul favorabil se datoreşte mai degrabă profilaxiei astfel realizate a emboliei pulmonare, decît ocluziei coronariene (Honey). Opinia unor autori cu experienţă (Hilden, Owren) este că indicaţia terapiei anticoagulante trebuie pusă cu multă răspundere şi nicidecum transformată într-o metodă de rutină.

b) *Indicaţiile terapiei anticoagulante de lungă durată* tind să devină tot mai ample:

— *afecţiunile cardiace reumatice* par a constitui o indicaţie precisă, majoră, mai ales valvulopatiile asociate cu fibrilaţie atrială şi embolii recurente (Owren). Anticoagulantele ar reduce, substanţial, accidentele embolice (Koller, Wright). În această categorie, terapia anticoagulantă se face *profilactic*, în cazuri de risc trombotic (vîrstnici, atriu stîng mare);

— *afecţiunile coronariene*: în *angina pectorală*, la bolnavii la care boala evoluează de peste doi ani, Borchgrevink, Waaler, Owren preconizează folosirea terapiei anticoagulante de lungă durată instituite cît mai precoce. Rezultate favorabile sînt semnalate în *insuficienţa coronariană acută* (*iminenţa de infarct*), prin limitarea progresiei infarctului (Wood, Nichol). Terapia anticoagulantă de durată în infarct ar asigura, mai ales la bolnavii sub 60 de ani, o bună profilaxie a infarctizărilor recurente (Bjerkelund, Clausen, Aspenström). Dar aici — ca de altfel în toate formele de tratament de durată — este necesară o terapie constantă, fără fluctuaţii, deoarece acestea favorizează, pe de o parte, hemoragiile, iar pe de altă parte trombozele;

Scanned with OKEN Scanner

— terapia anticoagulantă de lungă durată în *afecțiunile cerebrovasculare* presupune un diagnostic precoce și exact. Indicațiile sînt reprezentate îndeosebi de afecțiunile cu geneză embolică (în cursul afecțiunilor reumatice). În afecțiunile cerebrale vasculare, anticoagulantele sînt inutile în cazurile cu manifestări neurologice pronunțate. În schimb, bolnavii cu manifestări neurologice progresive reprezintă o indicație clară. În formele cu atacuri intermitente ischemice în sistemul vertebral bazilar și carotidian, anticoagulantele scad frecvența acestor atacuri de aproximativ 10 ori (11). Tratamentul trebuie continuat însă ani de zile, ca în angina pectorală. În *embolia cerebrală*, letalitatea nu poate fi modificată terapeutic, dar recidivele apar mult mai rar după administrarea de anticoagulante. *Contraindicațiile* sînt reprezentate de hemoragia cerebrală, diagnosticul diferențial între tromboză și hemoragie fiind o premisă a instituirii tratamentului cu anticoagulante (apelînd, eventual, la puncția lombară). Riscul hemoragiei cerebrale este unul din factorii limitanți ai terapiei anticoagulante în acest domeniu;

— *ateroscleroza trombozantă a membrelor inferioare* beneficiază de tratament anticoagulant prelungit, deoarece paralel se influențează favorabil ateroscleroza coronariană, care este, adeseori, cauza morții la acești bolnavi. O altă indicație pentru terapia anticoagulantă o constituie angioorganopatiile arteriale, complicate cu tulburări circulatoare venoase (flebotromboză, sindrom posttrombotic, varicotromboflebită recidivantă) (10); această asociere ar apărea într-un procent de circa 30. Alte indicații mai sînt date de angioorganopatiile în stadiile I și al II-lea, după schema Fontaine, mai ales la tineri, cu localizare periferică a ocluziei și coafectare venoasă inflamatoare, precum și de tromboza arterială subacută recidivantă, în care se preferă terapia heparinică.

VI. *TERAPIA FIBRINOLITICĂ*

Fibrinoliza este procesul invers coagulării. Din proenzima *plasminogen* (profibrinolizină), prin activatori tisulari și sanguini, se obține *plasmina* (fibrinolizina), care scindează fibrina în peptide. În acest proces, activatorul sanguin există sub formă de *proactivator* și poate fi activat prin lizokinaze (între care și *streptokinaza*) (vezi fig. 1).

Primele încercări de aplicare terapeutică datează din 1949 (Meneghini), dar abia în ultimii ani terapia fibrinolitică a intrat mai mult în clinică, cu toate că nu a depășit, definitiv, stadiul experimental. Ea se poate aplica doar sub un riguros

Scanned with OKEN Scanner

control clinic şi de laborator, iar indicaţiile trebuie puse cu atenţie, după un diagnostic sigur. Tromboliza medicamentoasă este cu atît mai eficace, cu cît se instituie mai precoce: este totală dacă terapia se instituie imediat, parţială dacă începe în primele 2 — 3 zile şi ineficace după 4 zile.

Ca *indicaţii certe ale terapiei fibrinolitice* sînt admise azi, în general, trombozele venoase acute şi embolia (embolismul) pulmonară, indicaţii controversate fiind ocluziile arteriale acute trombotice şi embolice periferice, tromboza coronariană, cerebrală şi retiniană. Medicaţia fibrinolitică se foloseşte, aşadar, exclusiv în *situaţii tromboembolice acute*; *nu are valoare profilactică*. Rezultatele ar fi superioare în ocluziile embolice, în comparaţie cu cele trombotice (27).

Preparate: a) *streptokinaza* (Streptase, Waridase) provine din culturi bacteriene. Este piretogenă şi devine alergenică la aplicări repetate; b) *fibrinolizina* sau plasmina (Actase, Fibrinolysin, Trombolysin) este o substanţă care atacă fibrina, factorii V şi VIII. Este activată de streptokinază. Se administrează, ca şi streptokinaza, intravenos şi intraarterial. Cel mai util efect clinic se pare că se obţine cu preparatele de plasmină, activate prin urokinază.

Controlul terapiei se face prin marcarea fibrinei cu izotopi sau cu fluoresceină, testul Quick, timpul de trombină, precum şi prin determinarea rapidă a fibrinogenului. Metoda practică de urmărire o reprezintă însă *trombelastografia*. Testarea dozei iniţiale (testul de toleranţă la streptokinază) se face după metoda Fletcher, modificată după Deutsch şi Fischer sau Stacher şi Böhnel (2, 22), care indică cuantumul dozei iniţiale de streptokinază, necesar pentru a neutraliza antistreptokinaza existentă şi, concomitent, pentru a amorsa o activare litică. Controlul continuu al terapiei fibrinolitice se face de repetate ori, mai ales în primele ore. El este necesar atît pentru a asigura doza suficientă de streptokinază cît şi pentru a preveni hemoragia.

Dozele: tratamentul se începe cu o doză intravenoasă care variază între 35 000 şi 750 000 u. streptokinază, care se dizolvă în 50 ml ser fiziologic sau soluţie glucozată 5%. După această injecţie iniţială, se aplică imediat o perfuzie intravenoasă de 4—6 ore, cuprinzînd 100 000—250 000 u. streptokinază în 20 ml ser fiziologic + 250 ml soluţie de glucoză 5%. Această perfuzie se repetă după stabilirea concomitentă a toleranţei la streptokinază. Se efectuează astfel 2—3 perfuzii în 24 de ore, durata totală a terapiei fiind de 2 pînă la maximum 4 zile, adică pînă la recanalizarea completă a vasului obstruat. *Concomitent*, se administrează, obligatoriu, anticoagulante, de preferinţă cumarinice în doza obişnuită. Unii autori (5, 3), indică asocierea *prednisonului*, care poate preveni reacţiile alergice inflamatoare, cît şi organizarea trombului. În caz de *supradozare*, se foloseşte ca antidot acidul *ε-aminocaproic*, în administrare, *per os* sau intravenoasă, în cantitate de 10—20 g (1—2 fiole). Acesta este un antiactivator, realizînd în cîteva minute neutralizarea. O condiţie fundamentală a terapiei fibrinolitice este *precocitatea* aplicării ei, altfel se produce necroza (în creier după 6 minute, în miocard după 2 ore, la periferie după 6 ore). În infarctul miocardic şi embolia pulmonară, intervalul util pentru instituirea terapiei fibrinolitice este pînă la 15 ore. Trombozele mai vechi de 3 zile reprezintă o contraindicaţie.

Efectele secundare, mai frecvente în trecut, astăzi mai rare, datorită preparatelor mult mai pure, constau în febră, frison, reacţii alergice şi piretogene. Ele se combat cu antihistaminice şi doze mici de cortizon. Un alt accident îl reprezintă, uneori, apariţia unei hiperplasminemii cu risc hemoragic mare. Recent, s-a propus asocierea streptokinazei cu acidul ε-aminocaproic, evitînd acest efect secundar

Scanned with OKEN Scanner

nedorit, fără a reduce efectul trombolitic (13, 2). *Contraindicaţiile* sînt aceleaşi ca în terapia cu anticoagulante.

Un alt preparat fibrinolitic este *fibrinolizina* (plasmina), care se administrează similar cu streptokinaza, dar în doze mai mari, de aproximativ 1 milion u. la o perfuzie.

Rezultatele tratamentului combinat al fibrinoliticelor cu anticoagulante nu se pot aprecia încă, deoarece timpul este foarte scurt. Este cert că perioada flebitică se scurtează mult, iar incidenţa emboliilor pulmonare se reduce evident în cadrul bolii tromboembolice. În schimb, nu se pot preveni sindromul postflebitic şi nici recidivele.

Concluzii

Valoarea terapiei anticoagulante este evidentă. Domeniul principal de indicaţie îl reprezintă tromboza profundă pelviană şi a membrelor. Indicaţii controversate rămîn arteriopatiile ocluzive. Profilaxia tromboembolismului este posibilă, cu condiţia precocităţii instituirii tratamentului. Terapia anticoagulantă şi cea fibrinolitică necesită un control foarte riguros şi asigurarea unui nivel constant de anticoagulare, lipsit de fluctuaţii. Fiecare bolnav va fi tratat individual, deoarece nu există o schemă terapeutică rigidă.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander B. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 679.
2. Deutsch E., Fischer M. — *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.), 1960, vol. 4, p. 482.
3. Fletcher A., Alkjaersig P. N., Sherry S. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 738.
4. Garnier B. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, vol. 93, nr., 4 p. 176.
5. Gsell O., Strässle B. — *Med. Klin.*, 1963, vol. 58, nr. 45, p. 1 825.
6. Hiemeyer V., Winckelmann G. — Klinische Erfahrungen mit der Streptokinasetherapie bei akuten Verschlusskrankheiten, în Beiträge zur Inneren Medizin, F. K. Schattauer — Verlag, Stuttgart, 1964, p. 579.
7. Jorpes E. J. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 692.
8. kappert A. — *Med. Klin.*, 1963, vol. 58, nr. 45, p. 1 844.
9. Lenggenhager K. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, vol. 93, nr. 7, p. 265.
10. Linke H. — *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1964, vol. 19, nr. 14, p. 626.
11. mumenthaler m. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, vol. 93, nr. 10, p. 397.
12. Mustard J. F. ş.a. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 621.
13. Nilsson I. M., Olow B. — *Acta chir. scand.*, 1962, vol. 123, p. 247.

Scanned with OKEN Scanner

14. Olson C., Chardack W. M. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1962, vol. 46, nr. 2, p. 341.
15. Owren P. A. — *New Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, nr. 21, p. 1 173 şi nr. 22, p. 1 228.
16. Poppa C. — Heparina, Centrul de Doc. al Ind. Petrolului şi Chimiei, Bucureşti, 1961.
17. Poppa C. — Studiu experimental şi clinic asupra „Trombostopului", Produse farmaceutice, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 7.
18. * * * — Progress in Coagulation (Transactions of the Conference Wiesbaden 1961), Ed. de I. S. Wright, F. Koller, E. Beck ; F. K. Schattauer — Verlag, Stuttgart, 1962.
19. Seaman A. J. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 717.
20. Sevitt S. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 703.
21. Sise H. S., Moschos C. B., Becker R. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 667.
22. Stacher A., Böhnel J. — *Scheweiz. med. Wschr.*, 1961, vol. 91, p. 1 143.
23. Stamm H. — *Chemotherapia* (*Basel*), 1961, vol. 3, p. 344.
24. Stefanini M., Dameshek W. — The hemorrhagic disorders, Ed. Grune & Stratton, New York, 1962, p. 435.
25. Thies H. A. — *Chemotherapia* (*Basel*), 1963, vol. 6, nr. 6, p. 303.
26. Wessler St. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 5, p. 648.
27. Winckelmann G., Hiemeyer V. — Die Gerinnungsstörung bei der thrombolytischen Behandlung mit Steptokinase, în „Beiträge zur Inneren Medizin", F. K. Schattauer — Verlag, Stuttgart, 1964, p. 589.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA HORMONALĂ ACTUALĂ ÎN MEDICINA INTERNĂ

Dr. Mariana Stan şi dr. Şt. Berceanu

Prin definiţie, hormonii sînt substanţe active capabile de a influenţa metabolismul şi, în măsură diferită, structura tuturor organelor şi ţesuturilor. Chiar în cazul hormonilor sexuali, cu o specializare funcţională mai accentuată, rolul lor general în organism este bine demonstrat (50).

În stadiul actual al medicinei interne, dominat de bolile metabolice, de patologia reacţiilor de apărare (imunitate, autoimunitate, alergie) şi a deviaţiilor maligne ale diferenţierii celulare, s-a adoptat larg terapia hormonală capabilă de a modifica mecanismele fundamentale implicate în aceste procese morbide.

Deşi problemele ridicate de modul şi sediul primar de acţiune a hormonilor sînt departe de a fi rezolvate, se admite că hormonii acţionează prin inducţie şi represiune enzimatică, dirijînd sensul general al metabolismelor într-o direcţie anumită. Ei nu iniţiază reacţii şi nu sînt indispensabili în reacţii metabolice specifice, dar prezenţa lor este necesară în anumite cantităţi, pentru ca organismul să poată răspunde în mod optim în diferite stări fiziologice şi la condiţii variate de mediu. Reglînd ansamblurile multiplelor secvenţe metabolice, hormonii influenţează procese fundamentale ca permeabilitatea celulară, producerea, stocarea şi utilizarea de energie şi, prin acestea, procesele de creştere şi diferenţiere, reparaţie tisulară etc.

În medicina internă, terapia hormonală trebuie înţeleasă în trei feluri distincte :

Primul, acela al terapiei de substituţie cu doze mici, fiziologice, pînă acum rezervat, în general, terapiei substitutive

în endocrinopatiile majore, va trebui să intre mai mult în medicina generală, ca tratament corector al terenului. Credem că acest fel de tratament poate avea un mare rol în viitor în profilaxia unor boli care evoluează de predilecţie pe anumite terenuri endocrine. Exemplul insuficienţei tiroidiene benigne, al menopauzei precoce, al obezităţii cu hipercorticism în patogenia aterosclerozei şi cel al hiperfoliculinismului în litiaza biliară pot servi pentru ilustrarea acestui punct de vedere.

Al doilea mod de utilizare a hormonilor, mult mai larg folosit în medicina internă, este terapia cu doze mari, farmacodinamice, urmărindu-se un efect maxim asupra unui anumit aspect al acţiunii hormonului, aspect care nu este întotdeauna cel esenţial pentru hormonul respectiv. De exemplu, se urmăreşte efectul hipocolesterolemiant al hormonilor tiroidieni sau efectul androgenilor asupra eritropoiezei. În acest caz, celelalte efecte — specifice de altfel agentului terapeutic administrat — sînt numite „efecte secundare" (secundare scopului urmărit în situaţia dată). În acest sens apare în literatura de specialitate denumirea, aparent paradoxală, de efecte secundare, relativ la acţiunea virilizantă a androgenilor sau la efectul pe metabolisme al corticosteroizilor, evident exagerate de dozele foarte mari utilizate. Cunoaşterea efectelor farmacodinamice ale hormonilor este, în special, necesară pentru medicul internist, dozele mari de hormoni putînd realiza adevărate boli iatrogene. Acest aspect al terapiei hormonale a dus, în ultimii ani, la încercări de sinteză a unor derivaţi ai hormonilor care să prezinte disocierea efectelor în special necesare, de cele nedorite (de exemplu, efectul antiinflamator de cel metabolic al steroizilor suprarenali, efectul anabolizant de cel virilizant al androgenilor etc.).

Un al treilea mod de terapie endocrină este terapia antihormonală, cu aplicaţii care tind să se lărgească : terapia antialdosteronică, tratamentele antitiroidiene în cardiopatii.

Utilizarea hormonilor pentru efectele lor generale, nespecifice, începe, probabil, cu observaţia lui Kochakian şi Murlin (65), care constată scăderea excreţiei de azot la cîinele castrat, prin administrarea de testosteron. Efectul anabolizant proteic al androgenilor şi esterogenilor, curent folosiţi astăzi, nu a fost totuşi luat în considerare, decît după ce tratamentul cu corticosteroizi suprarenali a luat dezvoltarea neobişnuită pe care o cunoaştem. De aceea, comunicarea lui Hench, Kendall, Slocumb şi Polley (31) asupra efectului cortizonului în poliartrita cronică evolutivă constituie data cea mai importantă pentru introducerea pe scară largă a hormonoterapiei în medicina internă.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea comparativă a corticosteroizilor la om și animal* (apreciată prin diferite metode de testare)** Compusul testat	La om			
	Hiperglicemie	Eozinopenie	Pierdere de N	Inhibiție suprarenală
Cortizol	1	1	1	1
Corticosteron	<0,06	<0,06		
Δ_1 *derivați*				
Prednison	4			
Prednisolon	4	4	7,5	3,5
6α-*metil-derivați*				
6α-metil-9α-fluoro-21-dezoxi-cortizol	2	2		
6α-metil-prednisolon	5	5	8	4,5
6α-metil-9α-fluoro-prednisolon	10	10		
6α-metil-9α-fluoro-21-dezoxi-prednisolon	2	2		
6α-metil-16-hidroxi-prednisolon	1	1		
6α-*fluoro-derivați*				
6α-fluoro-cortizol	4	4		
6α-fluoro-prednisolon	9	9		
6α-9α-difluoro-prednisolon	—	25		
6α-fluoro-16α-hidroxi-prednisolon		1		
6α-9α-difluoro-21-metil-prednisolon	5	5		
6α,9α-difluoro-16α-hidroxi-prednisolon	6	5		
6α-fluoro-16α-metil-prednisolon (parametazon)	12	12		
6α,9α-difluoro-16α-metil-prednisolon acetat	25	30		
9α-*fluoro-derivați*				
9α-fluoro-cortizol acetat	8—10	8—10	10	10
9α-fluoro-prednisolon	25	20		
9α-fluoro-21-dezoxi-prednisolon	0,5	0,5		2
9α-fluoro-21-metil-prednisolon	4	5		
16α-*hidroxi-derivați*				
Cortizol-16,17-acetonid	1	1		
9α-fluoro-2α-metil cortizol-16,17-acetonid	5	6		
9α-fluoro-16α-hidroxi-prednisolon (triamcinolon)	5	5	8	4
9α-fluoro-prednisolon-16,17-acetonid	3	3		
9α-cloro-prednisolon-16, 21-diacetat	5	6		

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Antireumatică	Retenție de Na	La animal: Depunere de glicogen hepatic	Eozinopenie	Involuție timică	Inhibiția formării granulomului	Atrofie suprarenală	Seăderea granulomului inflamator	Ulcerogenă	Retenție de Na
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<0,1		0,8							
4		3							
4	±	3,9	3,3	2—3	3,4	3,2	3,9	2,5	0,8
1—2		25		12	56				
5	0 sau	10	1,7	5—10	6	4,4	6,4	8	0 sau
	—	115		25	116				—
									++
1—2		26		14	135				
—		4		2					
4		11							
10		81		6	25				
—		443		32					
2		—		4					
5					60				
9		112		19					
11		150		50	50				
31		677			420				
6—10	125	9		6					125
17	200	55		16					
0,05		16							
5									
1	0	1		2					
—	0 sau	56							
5	—	13—47	3,2	4	3,2—4	3,5	3,6	3	0
3		242		33					
—		—		3					

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea comparativă a corticosteroizilor la om şi animal* (apreciată prin diferite metode de testare)** Compusul testat	La om			
	Hiperglicemie	Eozinopenie	Pierdere de N	Inhibiţie suprarenală
16α- *metil-derivaţi*				
9α-fluoro-16α-metil-prednisolon (dexametazon)	28	28	28	30
9α-fluoro-16α-metil-21-dezoxi-prednisolon	5	5		
9α-fluoro-16α-metil-$\Delta_6$prednisolon	18	18		
9α-fluoro-16β-metil-prednisolon (betametazon)	11	11	11	11

* După datele lui: RINGLER I. şi colab. — *Metabolism*, 1964, vol. 13, W. B. Saunders, Philadelphia — Londra, 1961, p. 328. STEELMAN S. L.,

** Cifrele din tabel reprezintă intensitatea acţiunii diferiţilor com-

Folosirea hormonilor în domenii foarte variate al patologiei, apariţia unui mare număr de analogi şi derivaţi fac necesară o recapitulare a cunoştinţelor, indicaţiilor şi limitelor acestei terapii.

HORMONII CORTICOSUPRARENALI GLICOREGLATORI

Aplicarea în clinică a dozelor mari, antiinflamatoare, de cortizol s-a însoţit de efecte secundare metabolice importante, ceea ce a iniţiat cercetări care au dus la biosinteza unui număr considerabil de derivaţi, în căutarea unei disocieri a efectelor (10, 12, 41, 63).

Toţi aceşti derivaţi păstrează structura nucleului ciclopentan-fenantrenic al cortizolului, moleculă cu mare stabilitate biologică. Modul de acţiune, insuficient cunoscut, pare a fi de natura catalizei fizico-chimice. După Sarett (63), un model de adsorbţie reversibilă la locul receptor ipotetic molecular este cel mai simplu mod de interpretare a acţiunii acestor hormoni. Se acceptă, în general, că, asemenea altor hormoni, hormonii suprarenali acţionează prin fenomene de inducţie şi represiune, activare şi inhibiţie enzimatică, avînd un rol permisiv pentru efectuarea la ritm fiziologic şi adaptarea ritmurilor metabolice la diferite condiţii (12, 63). Din analiza efectului diferiţilor compuşi sintetici, s-a ajuns la concluzii definite în ce priveşte grupurile funcţionale esenţiale pentru acţiune din molecula steroizilor (12, 63).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

		La animal							
Antireumatică	Retenție de Na	Depunere de glicogen hepatic	Eozinopenie	Involuție timică	Inhibiția formării granulomului	Atrofie suprarenală	Scăderea granulomului inflamator	Ulcerogeneză	Retenție de Na
29	0 sau —	150—		56—	150—	121	144	87	0
5		260		113	200	125	142	40	
27		19							
10		—		121	150	50			

nr. 1, p. 37. JENKINS D. în „Inflamation and Diseases of Connective Tissue", MORGAN E. R. — Ibidem, p. 349. LIDDLE G. W., FOX N. — Ibidem, p. 302. puși față de activitatea cortizolului, cînd aceasta este luată ca unitate.

În general, se poate spune că, pentru activitatea antiinflamatoare, la om, este obligatorie structura Δ-4-pregnen, 11-β, 17-α, 21,trihidroxi-3,20-dion. Această activitate este întărită de prezența unor componente structurale ca dubla legătură la C-1-2,6 sau 9-α-halogen, 16-metil și este atenuată de prezența unor alte modificări ca Δ-6, 14-α-hidroxi și 16-α-hidroxi (41, 63),

Steroizii mineralo-reglatori au structura Δ-4-pregnen-21-hidroxi-3,20--dion, activitatea fiind potențată de modificări ca 2-α-metilarea, 9-α-halogenarea și atenuată de 17-α și 16-α-hidroxilare și de 16-metilare (41, 63).

Pentru aprecierea acestor acțiuni se folosesc testări pe animal și pe om. Activitatea antiinflamatoare se testează prin aprecierea puterii de inhibiție a formării granulomului experimental sau prin evaluarea potenței antireumatice în poliartrita cronică evolutivă (P.C.E.) a compusului respectiv. Cum activitatea antiinflamatoare este strîns legată de activitatea metabolică, se folosesc ca metode de apreciere și unele efecte metabolice. Paralel se apreciază, la om și animal, capacitatea de retenție sodică. Ringler și colab. (59), într-un studiu extensiv în care au efectuat testări paralele, la șobolan și om, pentru 31 de steroizi sintetici, ajung la concluzia că aprecierea efectelor eozinopenic și hiperglicemiant corelează cel mai corect cu activitatea antiinflamatoare la om. Din tabelul I se pot aprecia potența biologică a unui număr de steroizi și unele discrepanțe de efecte între specii. Potențarea efectelor principalelor modificări structurale față de activitatea cortizolului se poate vedea în tabelul II.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Efectul modificărilor structurale asupra activităţii biologice a cortizolului (după G. W. Liddle şi M. Fox, 41)

Compusul	Activitatea antiinflamatoare	Activitatea de reglare electrolitică
Cortizol	1	1
Δ—1	4	0,8
2-α-metil	0,7	25
9-α-fluoro	10	125
16-α-hidroxi	0,5	0,005
16-α-metil	2	<1
6-α-metil	1,3	1—2

Singura disociere realizată pînă acum este aceea a efectelor asupra metabolismului hidroelectrolitic de celelalte efecte metabolice, care rămîn inseparabile de activitatea antiinflamatoare. Modificările favorabile, adică acelea care permit disocierea efectului de retenţie sodică şi creşterea potenţei antiinflamatoare, au fost utilizate în diferite combinaţii, rezultînd compuşi cu activităţi variabile, deoarece unele din modificări anulează sau exagerează anumite efecte ale altora (tabelul III).

Tabelul III

Efectul combinaţiilor modificărilor structurale asupra activităţii biologice a cortizolului (după G. W. Liddle şi M. Fox, 41).

Compusul	Activitatea antiinflamatoare	Activitatea de reglare electrolitică
Cortizol	1	1
Δ-1-9-α-fluoro-cortizol	20	200
2-α-metil-9-α-fluorocortizol	5	2 500
Δ-1-9-α-fluoro-16-α-hidroxi-cortizol (triamcinolon)	5	4*
Δ-1-9-α-fluoro-16-metil-cortizol (dexametazon)	30	12**
Δ-1-6-α-metil-cortizol	5	0,5

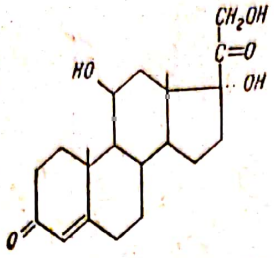
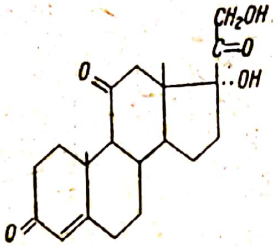
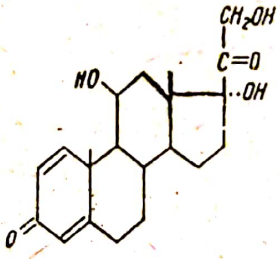
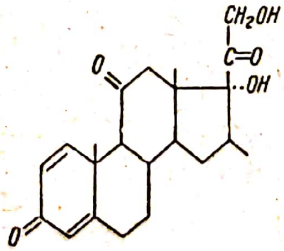
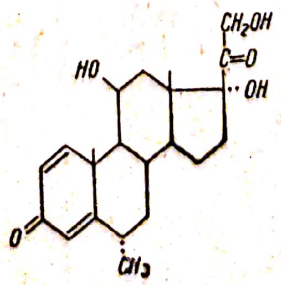
* Numai pe excreţie de potasiu, nu reţine sodiu.
** La doze peste 6 mg, sub care nu reţine sodiu.

Compuşii sintetici cei mai utilizaţi în clinică sînt prezentaţi în tabelul IV.

Scanned with OKEN Scanner

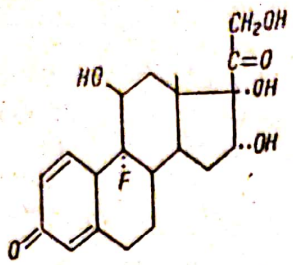
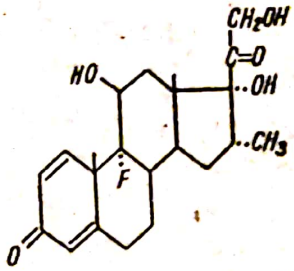
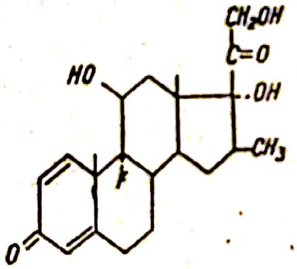
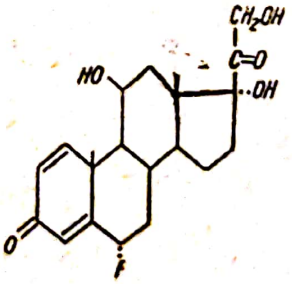
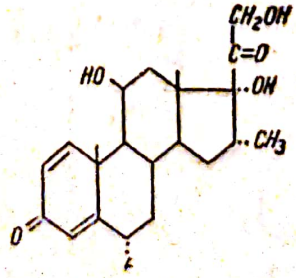
Tabelul IV

Principalii derivaţi ai cortizonului utilizaţi în clinică

Compusul	Cale de administrare	Doze antiinflamatoare (în mg) ecvipotente de întreţinere în administrare orală	
		limite	medie
1. Cortizol 	Peroral, parenteral, topic (esterificat), intraarticular (esterificat)	25—60	40
2. Cortizon 	Peroral, parenteral	25—60	40
3. Prednisolon (Δ_1 cortizol) 	Peroral, parenteral (esterificat)	6—14	11
4. Prednison (Δ_1 cortizon) 	Peroral	6—14	11
5. Medrol (6α-metilprednisolon) 	Peroral	4—12	7,5

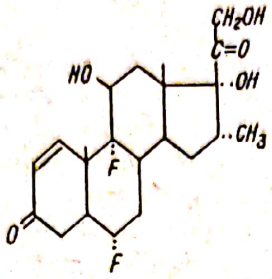
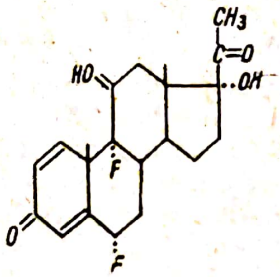
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV (continuare)

Compusul	Cale de administrare	Doze antiinflamatoare (în mg) echipotente de întreținere în administrare orală	
		limite	medie
6. Triamcinolon (9α-fluoro-16-α-hidroxi-prednisolon) 	Peroral, parenteral topic, intra-articular	4—12	7
7. Dexametazon (9α-fluoro-16α-metil-prednisolon) 	Peroral, intraarticular	0,75—2,5	1,5
8. Betametazon (9α-fluoro-16β-metil-prednisolon) 	Peroral	0,75—2,5	1,5
9. Fluprednisolon (6α-fluoro-prednisolon) 	Peroral	2—7	5
10. Parametazon (16α-metil-6α-fluoroprednisolon) 	Peroral	2—6	5,5

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV (continuare)

Compusul	Cale de administrare	Doze antiinflamatoare (în mg) ecvipotente de întreținere în administrare orală	
		limite	medie
11. 6α-, 9α-fluoro-16α-metil-prednisolon 	Peroral	0,5—1,75	1,25
12. 6α-9α-difluoro-21-metil-prednisolon 	Peroral, topic	6—14	10

Prednisolonul (Δ-1-cortizol) și *prednisonul* (Δ-1-cortizon) (ultimul activ prin transformarea în organism în prednisolon) își datorează larga utilizare faptului că introducerea dublei legături la C 1—2 crește de patru ori activitatea antiinflamatoare, fără a crește pe cea de retenție sodică. Toți compușii realizați după 1955 au această modificare în structură.

Metil-prednisolonul (6-α-metil-prednisolon) are, datorită 6-α-metilării, o activitate antiinflamatoare puțin mai mare decît prednisolonul și o activitate de retenție sodică ceva mai mică. Indicele terapeutic este, practic, egal cu al prednisolonului.

Triamcinolonul (16-α-hidroxi-9-α-fluoro-prednisolon). Prezența unui atom de fluor la C 9 în poziția α crește de 10 ori activitatea antiinflamatoare a cortizolului, dar de 125 de ori activitatea de retenție sodică, efecte exagerate încă de introducerea dublei legături la C 1-2. Grupul 16-α-hidroxi, introdus în moleculă, scade puțin potența glicocorticoidă și antiinflamatoare, dar reduce drastic efectul de retenție sodică, nul pentru triamcinolon.

Dexametazonul (16-α-metil-9-α-fluoro-prednisolon). Metilarea la C-16 scade mult proprietatea de retenție sodică a compușilor Δ-1-9-α-fluorinați și, spre deosebire de 16-α-hidroxilare, crește marcat potența metabolică și antiinflamatoare a compusului (de 30 de ori față de cortizol). Un singur compus, 16-α-metil, 9-α, 6-α-difluoro-prednisolonul, este mai puternic antiinflamator decît dexametazonul. Spre deosebire de alți compuși, izomeria la C 16 a compușilor metilați la acest nivel este compatibilă cu păstrarea activității. β-metazonul, izomerul 16-β al dexametazonului, este un compus foarte activ biologic.

Căi de administrare. Administrarea perorală este cea mai folosită, această cale fiind mai eficientă pentru hormonii sintetici, decît pentru cei naturali (inac-

tivaţi mai rapid în ficat). Compuşii cei mai lipoidici se absorb mai rapid decît compuşii polari hidrosolubili (64).

Steroizii naturali şi sintetici sînt, de asemenea, activi prin administrare parenterală, fie sub forma unor esteri hidrosolubili (ca fosfatul, succinatul, utilizaţi pentru acţiunea rapidă), fie a unor esteri slab hidrosolubili (ca t-butil-acetatul, trimetil-acetatul), cu resorbţie lentă.

Administrarea intraarticulară este eficientă numai pentru compuşii 11-β-hidroxi (sinoviala neavînd capacitatea de a transforma grupul 11-ceto în 11-hidroxi). Dozele mari, repetate, intraarticular, au efecte generale metabolice şi de inhibiţie suprarenală mai slabe, dar persistente, mai ales în cazul preparatelor cu resorbţie lentă.

Transport, metabolizare, eliminare. Transportul hormonului natural — cortizolul — se face prin legarea de o globulină sanguină specifică — transcortina — şi secundar de albumine, numai un mic procent fiind liber, biologic activ. Steroizii sintetici sînt mult mai slab legaţi, concentraţia compusului liber fiind deci mai mare. Captarea cortizolului în ţesuturi pare să se facă prin difuziune.

Metabolizarea cortizolului se face prin mai multe reacţii (63) (fig. 1): 1) Oxidarea grupului 11-β-hidroxi în 11-ceto; 2) Saturarea dublei legături la C 4—5 urmată de reacţia următoare; 3) Reducerea funcţiei 3-ceto; 4) Reducerea funcţiei 20-ceto; 5) Hidroxilarea la C 6 în poziţia β; 6) Ruperea lanţului lateral cu transformarea în 17-cetosteroizi neutri 11-oxigenaţi.

Toate reacţiile acestea sînt efectuate în special în ficat. Timpul biologic plasmatic de înjumătăţire a hormonilor suprarenali depinde, în cea mai mare măsură, de ritmul de metabolizare la nivelul ficatului. Solubilitatea compuşilor polari rezultaţi este accentuată prin conjugare. Reacţiile 1, 2, 4 şi 6 sînt posibile şi în alte ţesuturi, dar la ritmuri foarte lente, nesemnificative faţă de capacitatea foarte mare de inactivare a ficatului. Dintre ţesuturile pentru care s-a demonstrat capacitatea de a metaboliza corticosteroizii menţionăm (18): celulele sistemului reticuloendotelial din suprarenală şi ficat, celulele parenchimatoase renale, limfocitele, fibroblaştii din ţesutul conjunctiv lax sau din culturile de ţesuturi, şi după unele date, şi celulele ţesutului adipos.

Calea de excreţie este rinichiul. În urină se elimină cantităţi mici de hormoni liberi, pe lîngă metaboliţii amintiţi.

Steroizii sintetici se metabolizează mai lent, avînd timpuri biologice de înjumătăţire mai lungi decît cortizolul (200 de minute pentru prednisolon şi dexametazon, faţă de 90—110 minute pentru cortizol) (63).

Eficienţa biologică mai mare a unor steroizi sintetici este explicabilă prin aceste date. După Sarett (63), efectul antiinflamator al corticosteroizilor depinde de concentraţia la locul de acţiune şi de activitatea intrinsecă a compusului (care, în modelul adsorbţiei reversibile, devine identică cu afinitatea de legare). Modificările structurale pot mări concentraţia (prin legarea mai slabă de proteinele plasmatice şi creşterea stabilităţii metabolice, cu eliminare mai lentă a grupărilor substituite) şi pot creşte afinitatea (prin protejarea grupărilor funcţionale active şi prin creşterea energiei de legare).

Acţiune asupra metabolismelor, ţesuturilor şi organelor. În cazul excesului de cortizol endogen (ca în boala Cushing) sau al administrării dozelor mari de corticosteroizi, apar frecvent tulburări ale metabolismului glucidic (fig. 2) — toleranţa la glucoză scade, iar glicemia tinde să crească prin: 1) scăderea utilizării periferice a glucozei (este împiedicat transportul la nivelul membranei celulare prin efect antiinsulinic) (22, 44, 68); 2) creşterea producţiei hepatice de glucoză (stimulare intensă a glucozo-6-fosfatazei hepatice) (6, 22, 75); 3) gliconeogeneza din proteine, cu creşterea glicogenului hepatic (22) (care creşte şi prin sinteza din piruvat, glicerol şi compuşi neazotaţi, rezultaţi din catabolismul glicoproteinelor); 4) acumularea de piruvat, cu creşterea sintezei de glucoză prin efect anti-

Scanned with OKEN Scanner

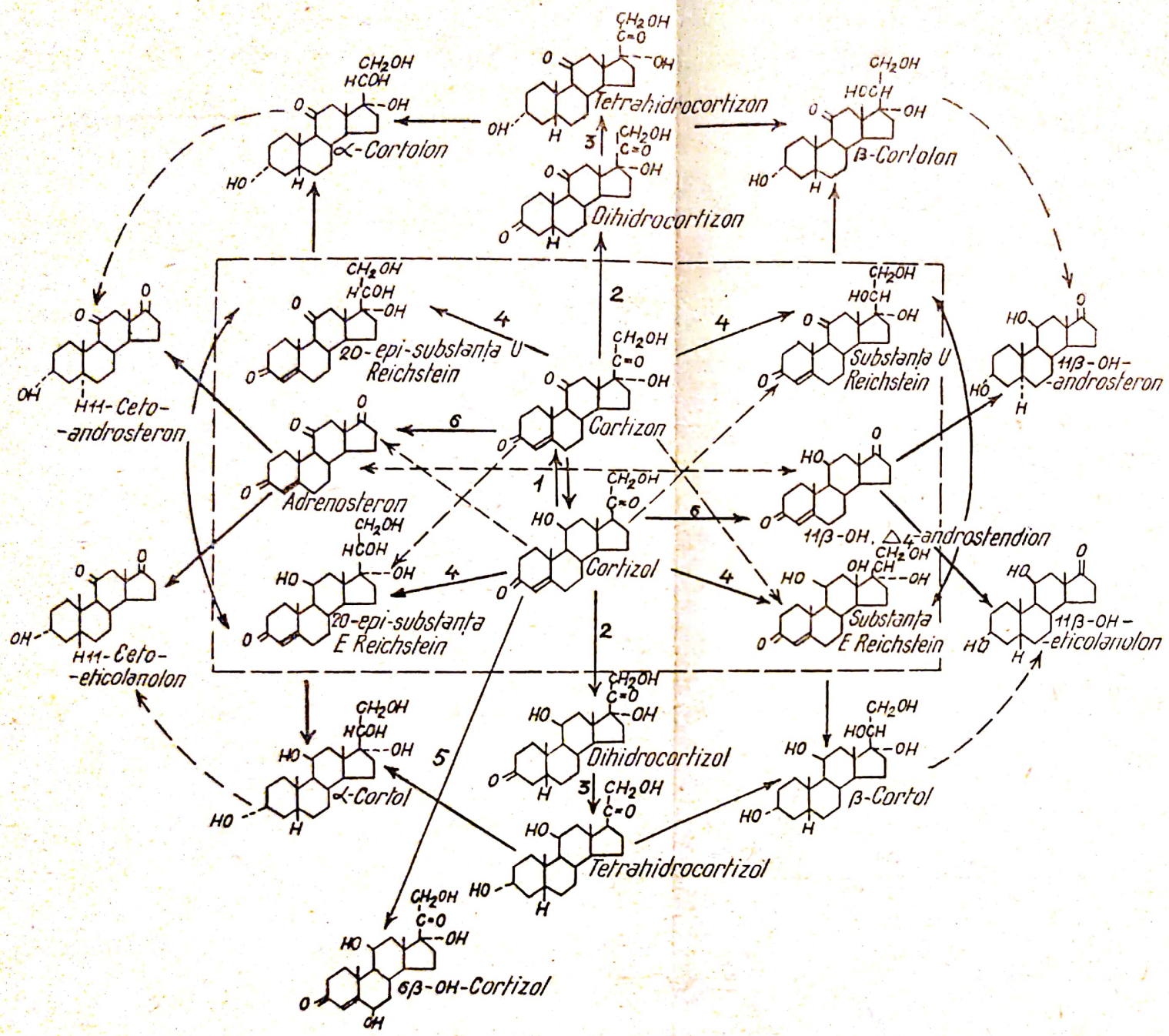


Fig. 1. — Metabolismul cortizolului.

1 — reacția reversibilă de oxidare a grupării 11 β-hidroxi în 11-ceto; *2* — desfacerea dublei legături C 4—5; *3* — reducerea grupării 3-ceto; *4* — reducerea grupării 20-ceto; *5* — hidroxilarea la C 6; *6* — ruperea lanțului lateral la C_{17}, cu transformarea în 17-cetosteroizi.

Toate reacțiile sînt posibile în ficat. În cadrul cu linie întreruptă, reacțiile sînt posibile și în alte țesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

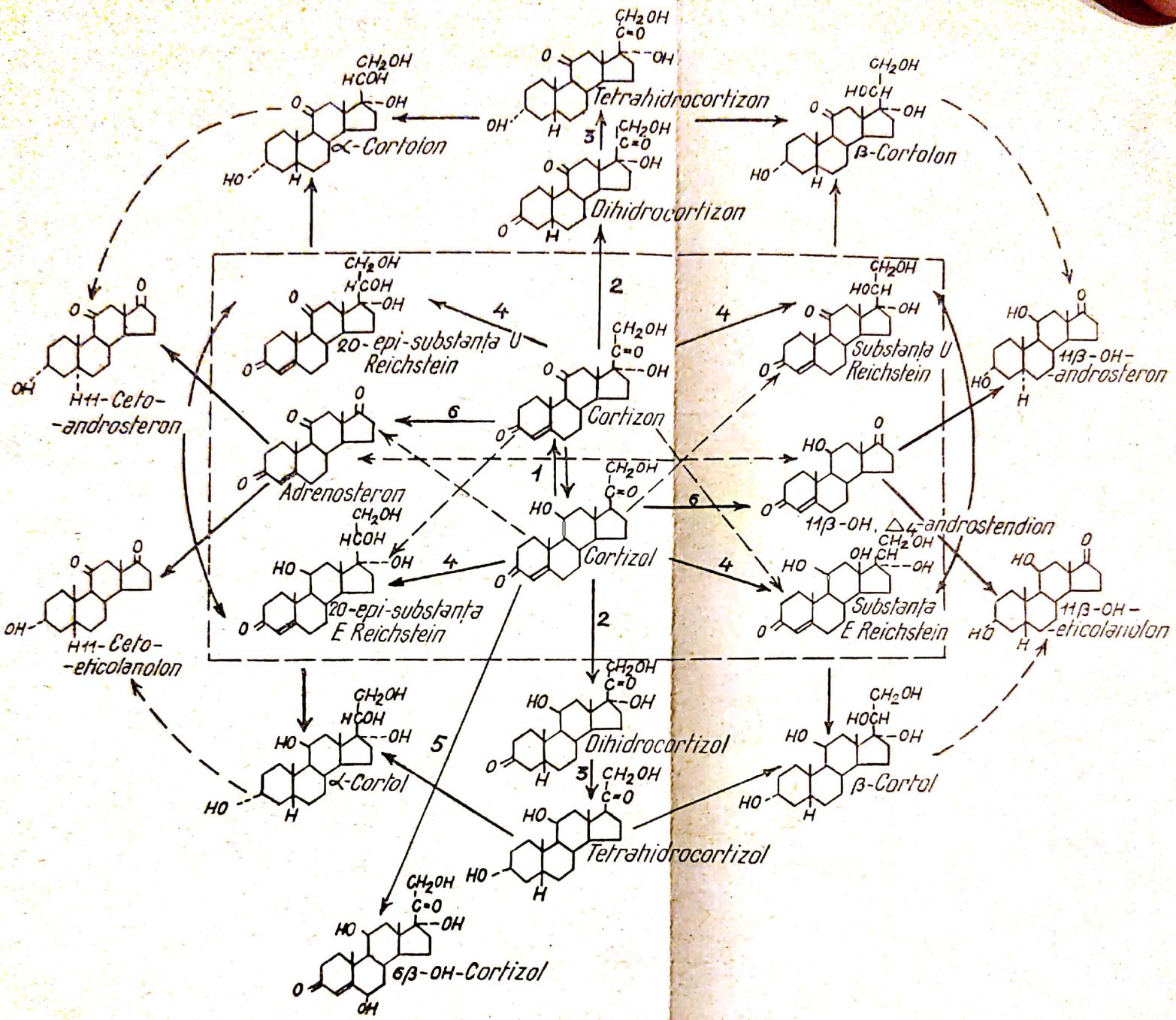


Fig. 1. — Metabolismul cortizolului.

1 — reacția reversibilă de oxidare a grupării 11 β-hidroxi în 11-ceto; *2* — desfacerea dublei legături C 4—5; *3* — reducerea grupării 3-ceto; *4* — reducerea grupării 20-ceto; *5* — hidroxilarea la C 6; *6* — ruperea lanțului lateral la C_{17}, cu transformarea în 17-cetosteroizi.

Toate reacțiile sînt posibile în ficat. În cadrul cu linie întreruptă, reacțiile sînt posibile și în alte țesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

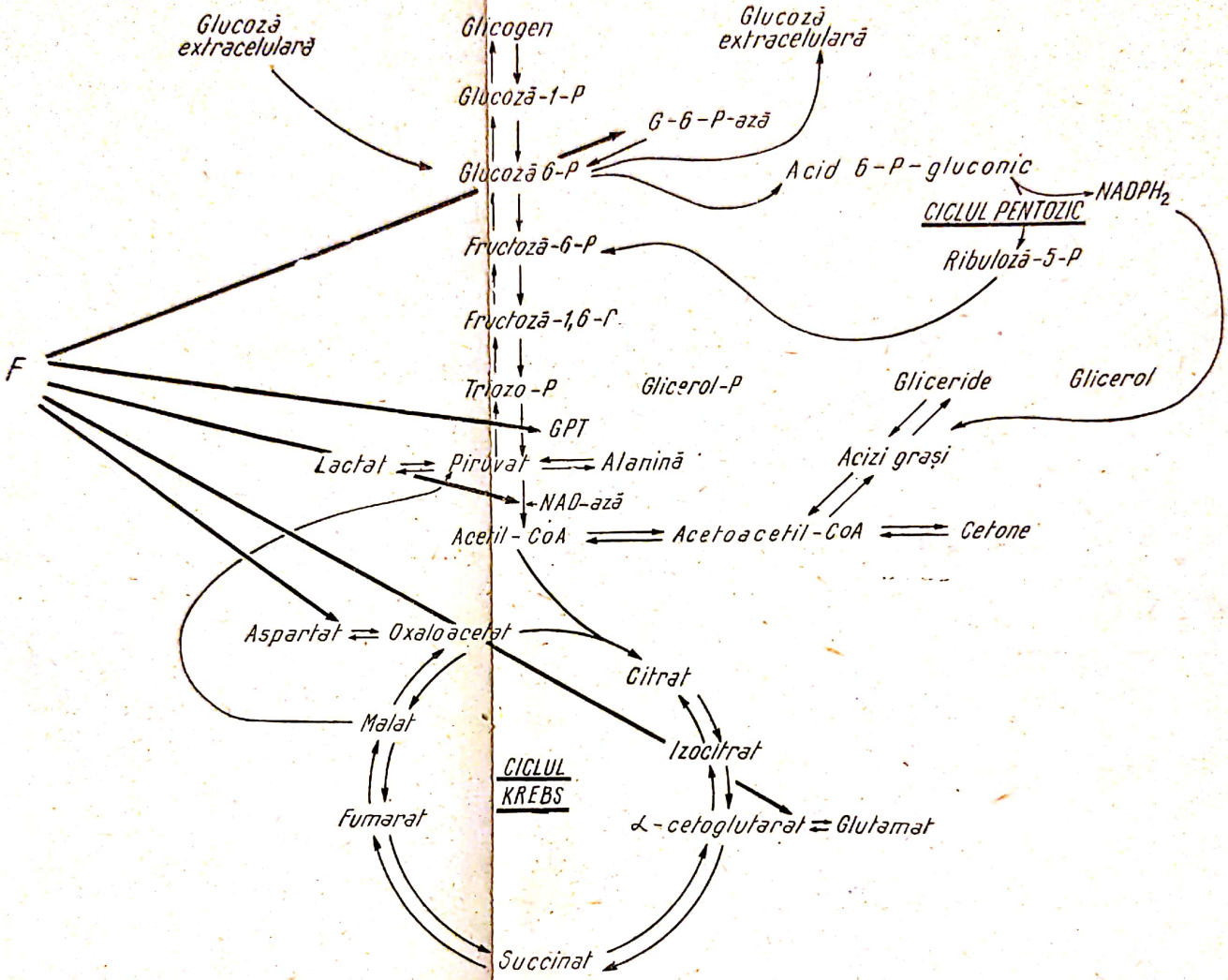


Fig. 2. — *Schema metabolismului intermediar.*

Săgeţile mai groase arată mersul metabolismului. Săgeţile mai subţiri arată cîteva din acţiunile metabolice ale cortizolului.

ME = malic-enzima.
NAD-aza = difosfopiridinnucleotidoxidaza.
GPT = glutampiruvictransaminaza.
$NADPH_2$ = trifosfopiridinnucleotidul.

dromic, pe calea Embden-Meyerhoff, ale cărei enzime sînt puternic stimulate direct sau prin disponibilul excesiv de substrat (75). Acumularea piruvatului se explică prin blocarea metabolică de transformare a piruvatului în acetil-coenzimă A, decarboxilarea piruvatului fiind împiedicată de inhibiţia DPNH-oxidazei de către cortizol (22, 33). Ca o consecinţă a acestor tulburări, creşte lactacidemia (cale liberă de transformare a piruvatului) şi scade citratemia, din cauza intrării scăzute de piruvat în ciclul Krebs, alimentat mai ales de aminoacizii utilizaţi ca material energetic (6, 62, 72). Intrarea în ciclul Krebs la nivelul α-cetoglutaratului explică scăderea citratemiei. Glicozuria poate apărea chiar în absenţa hiperglicemiei, prin creşterea filtrării glomerulare. Efectul final depinde, în cea mai mare măsură, de capacitatea de ripostă insulinică a organismului, insulina favorizînd utilizarea glucozei, sinteza proteinelor şi a lipidelor. În caz că rezerva pancreatică este scăzută, apare, în prezenţa unor cantităţi mari de glicocorticoizi, diabetul steroid. Diabetul steroid este caracterizat prin hiperglicemie moderată *à jeun*, mică tendinţă la cetoză, bilanţ azotat negativ, rezistenţă la insulina exogenă (65).

Asupra metabolismului proteic, excesul de cortizol sau de derivaţi cortizolici provoacă un bilanţ azotat negativ, depleţie proteică importantă din proteinele din muşchi, oase, piele, vase etc., datorită creşterii catabolismului şi insuficienţei anabolismului proteic. Cortizolul creşte aminoacidemia (72) prin catabolismul proteinelor extrahepatice, cu creşterea aportului şi captării hepatice de aminoacizi (6, 13, 44) (ficatul este singurul organ care creşte ca greutate şi conţinut în proteine în această situaţie). La nivelul ficatului creşte sinteza de albumine, degradarea proteinelor în uree şi utilizarea lor pentru gliconeogeneză (22). Încorporarea aminoacizilor în muşchi şi oase este scăzută, iar eliminarea lor renală creşte. Creşte, de asemenea, activitatea triptofanpirolazei, transaminazelor (glutamic-piruvică, glutamic-oxalacetică, alanin-α-cetoglutarică), ca şi a aminoacid-permeazei, fosfatazei alcaline — enzime care intervin în degradarea aminoacizilor şi permit introducerea lor în ciclul Krebs (ca material energetic şi pentru sinteza glucozei) (35, 62). Creşte, de asemenea, degradarea şi inhibează sinteza nucleoproteinelor periferice (nu hepatice), cu creşterea producţiei de uraţi şi oxalaţi. Acţiunea în metabolismul proteic pare să se desfăşoare nu numai la nivelul creşterii disponibilului de aminoacizi, dar şi la nivelul ribozomilor — structuri specializate în sinteza proteinelor. Efectul general asupra bilanţului proteic depinde de prezenţa insulinei şi a hormonilor sexuali (anabolizanţi proteici), ca şi de ingestia de proteine.

Asupra metabolismului lipidic, cortizolul, ca şi steroizii sintetici, intervine în mobilizarea lipidelor direct, prin intermediul factorului de mobilizare lipidică şi prin efect permisiv faţă de mobilizarea lipidelor prin epinefrină. Lipidele mobilizate sînt redistribuite, cu depozitare în teritorii sensibile, ca în boala Cushing (pe faţă, gît, torace şi abdomen). În prezenţa insulinei — hormon lipogenetic esenţial — efectul cortizolului asupra metabolismului lipidic este mic, dar în absenţa ei mobilizarea lipidelor creşte, este inhibată sinteza hepatică a acizilor graşi cu lanţ lung (54, 58) şi transformarea aceto-acetil-CoA în acetil-CoA, stadiul final al metabolismului lipidelor pentru intrarea în ciclul Krebs. Aceasta poate duce la cetogeneză. În condiţii de carenţă insulinică, dozele foarte mari de cortizol pot produce încărcarea grasă a ficatului (menţionată şi la om) (32) şi creşterea lipemiei (trigliceridelor, colesterolului şi β-lipoproteinelor) (2).

Asupra metabolismului hidroelectrolitic, cortizolul provoacă retenţie hidrosodică, creşterea rezervei totale de sodiu şi intensificarea filtrării glomerulare. Sodiul seric poate fi crescut sau nemodificat, iar kaliemia, de obicei scăzută (32, 68). Se produce depleţie de potasiu intracelular, prin catabolism proteic şi pierdere renală de potasiu. Rezultă alcaloză hipokaliemică cu hipocloremie.

Steroizii sintetici de tipul prednisolonului cresc filtrarea glomerulară mai mult decît cortizolul (63), permiţînd o eliminare de sodiu mai mare, deoarece resorbţia sodiului nu creşte paralel. Metilarea la C 16 scade, de asemenea, retenţia de sodiu (nu apare decît la doze mari), iar hidroxilarea la C 16 inhibează practic

Scanned with OKEN Scanner

acest efect. Toţi steroizii sintetici produc depleţie de potasiu, şi anume cu atît mai mare, cu cît catabolismul proteic este mai important.

Prin efectul catabolizant asupra ţesutului osos, cortizolul produce mobilizarea calciului, cu creşterea excreţiei renale a acestuia. Dovezi experimentale arată că, în acelaşi timp, cortizolul inhibează absorbţia intestinală a calciului (15), ceea ce ar duce la hipocalcemie, la stimularea paratiroidelor şi, deci, la creşterea mobilizării calciului din oase.

Efectele metabolice ale corticosteroizilor explică alterările diferitelor ţesuturi şi organe observate în cursul corticoterapiei intensive, similare celor din boala Cushing.

Ţesuturile mezenchimale sînt cel mai profund afectate de cortizol. Cortizolul inhibează creşterea ţesutului conjunctiv, inhibînd creşterea şi migrarea fibroblaştilor (sau a celulelor analoge — condrociţi, osteoblaşti), ca şi formarea şi activitatea mastocitilor (5, 18). Cortizolul inhibează producerea de proteine — elastină şi colagen — de către fibroblaşti. Dozele mari de cortizol scad, de asemenea, conţinutul şi alterează calitatea substanţei fundamentale a ţesuturilor mezenchimale. Prin aceste mecanisme, ca şi prin inhibiţia neoformării vaselor, repararea şi regenerarea ţesutului conjunctiv sînt întîrziate.

Acţiunea cortizolului asupra aparatului cardiovascular este complexă (70, 76). Cortizolul, sinergic cu epinefrina, creşte tonusul capilarelor şi scade permeabilitatea vasculară (5, 18). Produce frecvent hipertensiune, la care contribuie predispoziţia genetică, tulburările de metabolism electrolitic celular în pereţii vaselor şi sensibilizarea la efectul adrenergic.

Dozele foarte mari de corticosteroizi produc fenomene de vasculită şi obliterare fibrinoasă a arteriolelor, inclusiv a coronarelor, fenomene explicabile, poate, prin efectul trombozant al acestor hormoni (32, 52, 67).

Corticosteroizii accelerează conducerea atrioventriculară, scurtînd intervalul *P—R* pe electrocardiogramă şi crescînd eficienţa stimulilor adrenergici. Acest efect justifică utilizarea lor în tratamentul blocului cardiac (76).

Tratamentul cu corticosteroizi în hipotensiunea arterială posturală se bazează pe efectele de potenţare a activităţii adrenergice, ca şi în cazul utilizării lor ca tratament adjuvant în stările de şoc (76).

Asupra tractului gastrointestinal produc hipersecreţie gastrică de acid clorhidric şi pepsină (42, 60).

Asupra hematopoiezei, corticosteroizii produc efecte importante şi constante (3). Experienţele pe animale şi cercetările efectuate la om arată că administrarea prelungită de cortizol, în doze moderate, stimulează eritropoieza.

Cortizolul produce creşterea numărului de leucocite polimorfonucleare neutrofile, cu stimularea elementelor mieloide din măduvă (3). Nu este sigur dacă stimularea mielopoiezei este directă sau prin intermediul unui alt factor.

Eozinopenia, observată atît în sînge, cît şi în ţesuturi, sub influenţa corticosteroizilor, se presupune a fi rezultatul inhibiţiei mitozelor şi al citolizei (3). Corticosteroizii produc, de asemenea, scăderea bazofilelor.

Selye şi apoi Dougherty şi colab. (19) au constatat o involuţie acută a timusului şi a sistemului limfatic, cu limfopenie sanguină, după administrarea de corticosteroizi sau în stările de *stress* cu stimularea corticosuprarenalei. Se observă degenerarea acută, marcată, a limfocitelor mici şi mijlocii (3, 19), urmată de suprimarea mitozelor, concomitent cu o distrugere continuu crescută. Blecher şi White au arătat că steroizii inhibează creşterea sintezelor de nucleoproteine, de proteine, respiraţia şi glicoliza în timocite şi limfocite, chiar la doze care nu produc modificări morfologice (9). Metabolismul limfocitelor maligne, ca şi al limfocitelor imaturr este mai puţin afectat de prezenţa steroizilor. După părerea lui Dougherty (19), corticosteroizii produc maturarea progresivă şi scăderea volumului limfocitelor. dar şi eliberarea de celule limforeticulare. Deci, gradul de maturitate a limfocitelor, ca şi distribuţia volumelor lor depind de cantitatea de hormoni steroizi circulanţi,

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, limfocitele au capacitatea de a inactiva cortizolul, mai ales prin transformarea reversibilă a grupului 11-β-hidroxi în 11-ceto, dar şi prin reducerea funcţiei C—20 ceto şi ruperea lanţului lateral, împiedicînd astfel propria lor maturare. Limfocitele imature, dar mai ales cele maligne (din limfomul murin şi uman şi din leucoza limfatică) au o capacitate mult mai mare de a oxida cortizolul în cortizon şi de a efectua reacţii de inactivare ireversibilă (28). Recent, Forker şi colab. (26) relatează creşterea capacităţii limfocitelor, provenite de la bolnavi cu leucemie limfatică, de a inactiva cortizolul în produşi mai polari. Tratamentul cu corticosteroizi în leucemia limfatică determină transformarea tabloului sanguin, cu apariţia de forme mature care au o capacitate mai mică de inactivare a corticosteroizilor. Dougherty (19) sugerează utilizarea în tratamentul acestor afecţiuni a unor steroizi de tipul corticosteronului, mai greu inactivaţi de limfocite şi care ar putea fi mai eficienţi decît cortizolul.

Datele din literatura de specialitate nu semnalează modificarea numărului trombocitelor normale. Efectele remarcabile ale corticoterapiei în purpura hemoragică se explică prin scăderea fragilităţii vasculare, iar în unele cazuri şi prin stimularea formării trombocitelor (7).

ACTH şi cortizolul au un efect farmacodinamic bifazic asupra coagulabilităţii sîngelui. În prima fază, scurtă, creşte timpul de coagulare, datorită eliberării de heparină din mastocite, după care urmează o fază prelungită de hipercoagulabilitate (7, 56), în timp ce fibrinolizina este inhibată (7, 56). Antagonizează efectul anticoagulantelor. Toate acestea explică observaţiile mai vechi de accidente tromboembolice la bolnavii trataţi cu cortizon (52). Aceleaşi efecte explică eficienţa corticoterapiei în tulburările de coagulare.

Corticoterapia inhibează ACTH hipofizar, cu atrofia consecutivă a suprarenalei. Gradul inhibiţiei hipofizare a ACTH depinde de durata tratamentului şi de doza totală utilizată. Copeman şi Savage (16), studiind rezerva funcţională de ACTH cu ajutorul testului cu metopironă, la bolnavii trataţi timp îndelungat cu corticosteroizi, găsesc că aceasta este păstrată în general la cei trataţi mai puţin de 15 luni, dar dispărută la toţi cei trataţi peste 35 de luni, precum şi la o doză totală de peste 7 g prednisolon. Răspunsul la ACTH era suficient la toţi bolnavii. Aceste observaţii coincid cu cercetările clinice şi experimentale care arată suprimarea răspunsului hipofizar după administrarea de ACTH sau cortizol, sugerînd că inhibiţia se produce poate la nivelul hipotalamusului.

Acţiune asupra reacţiilor de apărare. Inflamaţia este un proces dinamic, o succesiune de stadii, la care participă, inegal, diferitele componente ale ţesutului mezenchimal. Hormonii suprarenali pot interveni asupra fiecărui element al inflamaţiei, dar efectul general depinde de natura procesului şi de stadiul în care acţionează. În prima fază, a inflamaţiei, predomină elementul vascular. Cortizolul păstrează tonusul vascular normal (sinergic cu catecolaminele), permite conservarea integrităţii endoteliului şi scăderea permeabilităţii capilare (ca şi a altor membrane — sinovială, bazală glomerulară), cu minimalizarea acestei faze (5, 18). La acest efect contribuie şi inhibiţia hialuronidazei şi inactivarea fibrinolizinei (5, 18).

Glucocorticoizii scad chemotaxia leucocitară, diminuează fenomenul de marginaţie a leucocitelor, suprimă activitatea pseudopodică şi diapedeza (proporţional cu doza administrată) (23). Dozele foarte mari inhibează fagocitoza. Corticosteroizii scad capacitatea de digestie a particulelor ingerate, bacteriile putînd persista şi disemina ulterior infecţia. În prezenţa cortizolului, numărul de neutrofile în aria inflamată este foarte redus, iar supravieţuirea lor, mai lungă (18, 23).

Glucocorticoizii inhibează mitozele mononuclearelor, ca şi migrarea lor, puterea de fagocitoză şi de digestie, favorizînd latenţa microorganismelor şi inhibînd formarea granulomului. Sub influenţa lor, numărul de macrofage în ţesutul inflamat este foarte redus (18, 23).

Scanned with OKEN Scanner

În faza următoare, în zona inflamată apar numeroase limfocite, celule implicate în procesele de sensibilizare tardivă. Asupra acestor celule, glucocorticoizii au efectele rapide şi marcate care au fost descrise. Determinînd distrugerea rapidă şi stagnarea mitozelor în limfocite, corticosteroizii sînt foarte eficienţi în inhibiţia acestui tip de reacţie (18, 23, 71).

Concomitent cu limfocitele, apar plasmocitele, celulele formatoare de anticorpi. Glucocorticoizii inhibează metabolismul acestor celule şi mitozele lor. Nu suprimă producţia de anticorpi, decît în doze foarte mari şi administraţi o dată cu antigenul. Sinteza de anticorpi, o dată începută, nu o pot suprima, dar îi modifică ritmul, scăzînd titrul de anticorpi. Nu împiedică unirea antigenului cu anticorpii (25).

După părerea lui Dougherty (18), captarea de cortizol în ţesutul inflamat hiperemiat este crescută, hormonul fiind localizat mai ales în fibroblaşti. Sub influenţa cortizolului, multe din aceste celule prezintă retragerea proceselor citoplasmice, îşi încetează mişcările şi iau o formă rotunjită, epitelioidă, devenind rezistente faţă de procesul de distrugere celulară (printr-un proces de „stabilizare" a lizozomilor) şi servind ca sursă de celule pentru repopularea ţesutului (18). Cortizolul produce scăderea numărului de mastocite şi a activităţii lor. Cortizolul inhibează formarea glicoproteinelor şi stagnează proliferarea fibroblaştilor şi formarea de colagen, împiedicînd organizarea fibroasă şi scleroza zonei respective, dar inhibînd şi procesele de creştere şi reparaţie în ţesutul conjunctiv. Prin efectul asupra sintezei de mucopolizaharizi şi prin inhibiţia hialuronidazei şi fibrinolizinei, cortizolul modifică substanţa fundamentală atît din punct de vedere cantitativ, cît şi calitativ. În cazul în care inflamaţia este intensă şi s-a ajuns la necroză tisulară, cortizolul agravează necroza nepermiţînd îngrădirea procesului. Nu trebuie uitat faptul că celulele ţesutului conjunctiv, ca fibroblaştii, pot inactiva cortizolul (19). Din această cauză, consumul de steroizi poate creşte în bolile inflamatoare cronice, necesitînd cantităţi mai mari, care pot crea o stare de relativă insuficienţă suprarenală, prin consum exagerat de hormon (19).

În concluzie, se poate spune că glucocorticoizii inhibează mecanismele de apărare, tinzînd să suprime întregul proces al inflamaţiei. Este probabil că acestea sînt efecte nespecifice secundare efectelor metabolice ale acestor hormoni, şi nu specifice, antiinflamatoare.

În inflamaţiile provocate de microorganisme, dozele mari de cortizol au, în cele mai multe cazuri, un efect nociv. Corticoterapia poate fi totuşi utilă în bolile infecţioase, în anumite cazuri.

Acţiunea corticosteroizilor asupra diverselor forme patologice de hipersensibilizare (sindroame alergice) este legată de efectul lor asupra etapelor procesului de imunitate şi de sensibilizare. Sintetic vorbind, procesele de hipersensibilizare întîlnite în patologie sînt de două tipuri : imediată şi întîrziată. În toate aceste procese există unele etape şi componente biologice comune şi altele diferite. Un fenomen biologic comun este răspunsul celulei mezenchimale, imunologic competentă, la diferite tipuri de antigeni. Din punctul de vedere al dinamicii celulare, procesul constă în transformarea celulei reticulolimfatice cu potenţial imun latent, în celulă imunologic competentă, activă. În fenomenele de alergie imediată, activitatea acestor celule constă în transformarea în elemente morfofuncţionale, capabile să genereze imunoglobuline anticorpice circulante sau blocante. În tipul de sensibilizare întîrziată, celulele reticulolimfatice se transformă în limfocitele purtătoare ale sensibilităţii tardive, printr-un factor endogen greu separabil de structura propriu-zisă a limfocitelor (55). Reacţiile alergice cu hipersensibilitate imediată sînt consecinţele reacţiei *in vivo* antigen-anticorp, iar în hipersensibilitatea întîrziată sînt legate de acţiunea limfocitelor, cu tendinţă de reacţie granulomatoasă în zonele de acţiune a antigenului. Tipuri experimentale şi clinice de reacţii imediate sînt, ca reacţie generală — şocul anafilactic, ca reacţie locală — fenomenul Arthus, iar ca reacţie tardivă — reacţia la tuberculină. În şocul ana-

Scanned with OKEN Scanner

filactic, cortizolul nu este eficient decît în mică măsură. Nu împiedică eliberarea de histamină, ci numai regenerarea ei, dar, administrat precoce şi în doză mare, diminuează permeabilitatea vasculară şi potenţează eficienţa agenţilor vasopresori. În cadrul fenomenului Arthus, nu inhibează complet formarea de anticorpi, nici unirea antigenului cu anticorpul, dar scade ritmul sintezelor de anticorpi şi deci cantitatea de anticorpi prezenţi şi diminuează reacţia tisulară inflamatoare nespecifică (25). Cea mai mare eficienţă o are corticoterapia în reacţiile de hipersensibilitate tardivă, explicabilă prin efectul major asupra limfocitelor şi inhibiţia formării granulomului (25). Prin acest mecanism, cortizolul inhibează reacţia de rejecţie a homogrefei şi dezvoltarea bolii de imunizare indusă prin adjuvantul Freund.

Deoarece corticosteroizii interferează numai mecanisme patogenice, nu însăşi etiologia proceselor, întreruperea tratamentului este urmată de reapariţia, uneori mai severă, a fenomenelor.

Indicaţii. Indicaţiile corticoterapiei se bazează pe efectul antiinflamator, de diminuare a stărilor de hipersensibilizare, antiproliferativ, limfocitolitic, de scădere a permeabilităţii membranelor şi pe unele efecte metabolice, cel mai frecvent pe o combinare a acestor efecte.

Aplicaţiile terapeutice trebuie legate de acţiunea farmacodinamică asupra complexului patogenic sau fiziopatologic, care determină tablourile clinic şi biologic ale afecţiunii respective. Cu cît preparatul corticoid aplicat va acţiona pe una sau mai multe din tulburările patogenice esenţiale ale întregului proces morbid, cu atît efectul terapeutic general va fi mai radical şi mai durabil. Din acest punct de vedere, trebuie selectată indicaţia şi trebuie apreciate efectele.

Practic, indicaţia o vom face deci pe grupe de boli legate printr-un mecanism patogenic mai mult sau mai puţin apropiat, asupra căruia acţionează corticosteroizii.

În prima grupă intră afecţiunile determinate de un mecanism patogenic legat de alterarea imunităţii: mecanism de hipersensibilizare sau mecanism de autoimunitate, mai mult sau mai puţin dovedit. Corticoizii ar acţiona aici asupra întregului cerc vicios care determină leziunile locale şi tulburările biologice generale (granulomul inflamator — alergic, tulburările de permeabilitate, modificările degenerative în mezenchim, eventual geneza de anticorpi, acţiunea acestora în cadrul complexului antigen-anticorp etc.).

Boala reumatismală este una din afecţiunile din acest grup, în care indicaţia corticoterapiei, în anumite faze şi forme clinice, şi-a verificat indicaţia majoră. Nu vom intra în detalii de terapeutică, ci vom aminti numai indicaţiile importante:

În cardita reumatismală, din faza acută pînă în faza de stabilizare şi apoi alternativ cu alte medicamente antiinflamatoare şi, bineînţeles, cu tratamentul antiinfecţios. Sînt cunoscute din cărţile de specialitate (45) discuţiile asupra prelungirii tratamentului etiologic (antibiotice, sulfamide) şi, din cînd în cînd, patogenic (corticoizi, derivaţi de piramidon etc.) o perioadă lungă (de la vîrsta copilăriei, pînă la cea adultă), pentru a preveni recăderile bolii reumatismale şi în special atingerea cardiacă. Tehnica conducerii tratamentului curativ (doze, durată, aplicări generale şi locale cu preparate de corticosteroizi, aprecierea rezultatelor în raport cu parametrii clinici şi biologici) asigură reuşita metodei şi previne, la timp, efectele paralele nocive.

În P.C.E. (10) şi spondilita ankilopoietică, tratamentul este indicat atît în faza acută exsudativă, cît şi mai tîrziu, în faza proliferativă, cînd se face, mai ales, un tratament de întreţinere, mărindu-se doza în caz de exacerbări.

În reumatismul gutos se obţin efecte bune în faza acută prin acţiunea antiinflamatoare (antiexsudativă şi antigranulomatoasă) şi, secundar, prin efecte metabolice. De asemenea, se observă ameliorări în acutizările dureroase ale poliartrozelor şi lombosciatică.

Colagenozele, poliarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat (L.E.D.), dermatomiozita, boli în care atît leziunile tisulare, cît şi reacţiile biologice sînt

Scanned with OKEN Scanner

în general inhibate de corticoterapie, constituie o indicație majoră a acesteia, care rămîne tratamentul de bază de lungă durată. Este grupul de afecțiuni care duc la corticodependență (poate mai deseori decît în P.C.E.). Localizările renală și cardiacă ale acestor afecțiuni, precum și tendința la hemoragii viscerale prin leziunile degenerative ale vaselor limitează indicația corticoterapiei și fac dificilă aplicarea sa în aceste cazuri. Dacă tratamentul este bine condus ca regim și în asociere cu alte medicamente, el poate fi aplicat cu bune rezultate, chiar în formele cu insuficiență renală și cardiacă.

S-au mai obținut rezultate bune în alte afecțiuni ale țesutului conjunctiv cu caracter de colagenoze: arterita temporală, retracția aponevrozei palmare, granulomul Wegener, scleroza pulmonară Haman-Rich, sindromul Sjögren, sindromul Behçet, scleroza corpilor cavernoși etc.

Amintim indicația sa în toate angeitele necrozante alergice de cauză cunoscută, care, la un moment dat, pot lua o evoluție de colagenoză primitivă (L.E.D., PAN — panarterita nodoasă). Noi am întîlnit-o în hipersensibilizarea tuberculoasă și streptococică, precum și în alergii severe la penicilină, sulfamide, piramidon.

Alte grupe de afecțiuni în care evoluția ulterioară se complică cu instalarea unui eventual mecanism de autoagresiune constituie, de asemenea, o indicație a corticoterapiei. În aceste cazuri, pe lîngă efectul antiinflamator, corticoterapia, aplicată la timp, poate opri procesul autoagresiv. Din acest grup fac parte hepatita acută prelungită și, mai ales, cea cronică. În glomerulonefrita acută, deși teoretic tratamentul ar fi indicat, practic, efectele asupra rinichiului împiedică aplicarea lui. În nefroză, efectul este complex — asupra leziunii locale, asupra structurilor membranei bazale, asupra reacției proliferative a celulelor glomerulului și asupra mecanismului patogenic însuși, și anume iritația sistemului reticulo-endotelial, care produce în exces globulinele ce se elimină. Ar avea efecte și asupra unui eventual mecanism imun sau autoimun, pe care-l inhibează, făcînd să crească titrul de alexină, scăzut în sindromul nefrotic evolutiv cu albuminurie.

Prin acțiunea lor de inhibiție a fenomenelor complexe de imunitate și a efectelor nocive pe celule și pe țesuturi, în general corticoizii au dat rezultate bune într-un grup de afecțiuni în care este dovedit sau este numai bănuit un mecanism autoimun (46); în orice caz, indicația lor este legată aici de efectul favorabil asupra leziunilor exsudative sau proliferative din aceste boli. Citățm: hemopatiile de natură alergică sau autoimună ca: 1) anemia hemolitică dobîndită autoimună (test Coombs pozitiv, prezența de aglutinine sau hemolizine la rece sau la cald, hemaglutinine în cadrul subgrupelor sanguine); 2) hemocitopeniile, în care se pun în evidență factori citolitici sau citoaglutinanți pentru leucocite sau trombocite, prin teste directe sau prin teste indirecte (hemaglutinarea pasivă Boyden, reacția de fixare a complementului, testul de consum al antiglobulinei Steffen, testul Coombs pentru trombocite, metodele de imunofluorescență etc.). O indicație foarte potrivită o constituie, de asemenea, citopeniile sanguine, secundare altor boli autoimune, de exemplu colagenozele (mai ales în L.E.D., în P.C.E.), în hepatita cronică evolutivă cu splenomegalie și, în general, orice citopenie totală (pancitopenie) sau parțială, în cadrul sindroamelor de hipersplenism, în care se incriminează un mecanism autoimun (71); 3) Gasser consideră că rezultatele bune obținute, prin corticoterapie, în unele eritroblastopenii și aplazii medulare sînt legate tot de efectul lor asupra imunității și sensibilizării.

Dintre indicațiile corticoizilor în anumite afecțiuni organice în care intervin procese de autoimunitate, menționăm indicația de tratament de lungă durată, cu efecte bune în tiroidita autoimună Hashimoto, în encefalomielite și scleroze multiple, în anumite orhiepididimite, în oftalmia simpatică (46).

Rezultate bune s-au mai obținut în pancreatita acută și, mai ales, în enterocolita acută mucomembranoasă. În aceste afecțiuni, în care există încer-

Scanned with OKEN Scanner

cări de a se dovedi o patologie autoimună, terapia va fi aplicată cu prudență cu doze moderate, oprind-o la timp, pentru a se evita accidentele grave hemoragice sau infecțioase, precum și efectele necrotizante în aceste organe.

Indicația corticoterapiei în afecțiunile alergice cu manifestări cutanate sau viscerale și-a dovedit eficiența și va fi tratată într-un capitol aparte în acest volum.

Acțiunea corticosteroizilor asupra hematopoiezei, în special asupra proceselor de proliferare, diferențiere și maturație, a dus la folosirea lor pe scară largă în hemopatiile maligne de tip leucoză, în reticulozele maligne, precum și în sindroamele de insuficiență mielopoietică, prin aplazie sau hipoplazie medulară.

În leucozele acute, indicația corticoizilor este absolută în marea majoritate a cazurilor. Experiența ne-a arătat că folosirea dozelor moderate sau mari (pînă la 60 — 80 mg prednisolon/zi), administrate timp de 3 — 4 săptămîni, este suficientă pentru a obține o remisiune. În cazurile în care nu se obține cu aceste doze, nu se obține nici cu dozele excesive recomandate de autorii francezi și elvețieni, așa cum arată hematologii de școală anglo-saxonă și sovietică și așa cum am observat și noi.

În reticulozele histiomonocitare, indicația corticoizilor este ca și în leucoza acută. Se știe că efectele cele mai bune se obțin în leucozele acute limfoblastice și în reticulozele cu tendință de diferențiere reticulolimfomonocitară.

În leucozele cronice, indicațiile sînt secundare, cînd intervin unele citopenii autoimune, mai ales în leucoza limfatică.

Folosirea corticoizilor în limforeticulosarcomatoză, în mieloamele plasmocitare, ca și în boala Hodgkin comportă indicații și o tehnică speciale, de la caz la caz, a căror expunere depășește obiectivul capitolului nostru. Aplicarea lor în sindroamele de insuficiență medulopoietică va fi expusă într-un capitol aparte, ca și indicațiile în infecțiile septicemice.

Pentru efectul lor metabolic hiperglicemiant, se utilizează, în mod curent, în tratamentul hipoglocemiei idiopatice.

Incidente, accidente. Administrarea dozelor mari de corticosteroizi produce apariția unui tablou clinic similar celui din boala Cushing, constituind, în unele cazuri, o adevărată boală iatrogenă. Frecvența generală a tulburărilor este, după Heni, de 60 — 85% din cazurile tratate, dintre care 40% relativ severe, iar 5 — 10% grave. Apariția tulburărilor și a complicațiilor depinde de doza și durata tratamentului, de felul steroizilor (mai severe cu triamcinolon pe depleția proteică, cu cortizol pe retenția hidrosalină), de natura bolii pentru care se administrează tratamentul, de antecedentele și reacțiile individuale, ca și de predispoziția genetică (la diabet zaharat, la hipertensiune arterială), de vîrstă și sex (bărbatul adult fiind cel mai rezistent). Frecvența cu care apar unele tulburări este diferită pentru corticoterapie și boala spontană (hipertensiune arterială, ulcer) (tabelul V). În cursul bolii iatrogene apar și unele modificări patologice care nu se întîlnesc în boala spontană (cataractă, amiloidoză, vasculite).

Dintre modificările generale se remarcă faciesul lunar, pletoric, adipozitatea tronculară caracteristică, cu membre subțiri (prin dispariția grăsimii și atrofii musculare), atrofie cutanată cu striuri, acnee și hirsutism (prin metabolizarea în 17-cetosteroizi care au acțiune androgenă). Deseori se observă creștere în greutate, prin stimularea apetitului.

Dintre tulburările mai severe, diabetul steroid apare cu o frecvență de 14% (față de 30 — 88%, în boala Cushing), mai ales la bolnavii cu insuficiență hepatică (32, 65). Diabetul zaharat preexistent este întotdeauna agravat. Formele clinice sînt variabile. La indivizii predispuși poate apărea un diabet zaharat pancreatic, prin epuizarea celulelor β-insulare, prelungit stimulate.

Tulburările musculare constau în slăbiciune musculară, cu atrofie și fenomene miopatice (evidențiate electromiografic) în 10 — 12% din cazuri, rapid reversibile la întreruperea tratamentului (32).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Modificările produse de corticoterapie, în comparaţie cu simptomele şi semnele bolii Cushing*

Modificările	în boala Cushing	după corticoterapie
Obezitate	85—97	20—85
Striuri cutanate	68	3
Facies în lună plină	88—92	30—50
Acnee	35—54	4,9—15
Hirsutism	70	9—40
Purpură, echimoze	30—68	2,5—34
Slăbiciune	50—67	1,4—44
Miopatie		10—20
Osteoporoză, dureri osoase	58	5—58
Fracturi patologice	38	1,7—32
Cefalee	39	1,7—20
Hipertensiune arterială	85	7—25
Pletoră, roşeaţă	60—77	23
Edeme	35—66	18—46
Tulburări renale	32	1,5
Calculi renali	20	
Polidipsie	28	4— 6
Diabet steroid	27—84	14
Ulcer gastroduodenal	2,5**	16—31
Perforaţie intestinală		2
Melenă		0,5— 2
Tromboflebită		1,9— 7
Infecţii	33	1,5—43
Modificări psihice	46	14—60
Tulburări psihice severe, psihoze		4—10
Sinucidere	2**	2
Tulburări menstruale	75	20
Exoftalmie	7—14	0
Pseudoreumatism steroid (cu reacţie mezenchimală, arterite)		14
Amiloidoză (în P.C.E.)		14
Sindrom de întrerupere (cu reacţie mezenchimală)		40

* Cifrele din tabel exprimă frecvenţa procentuală a simptomelor şi semnelor.

** După datele Institutului de endocrinologie „C. I. Parhon" al Academiei R.P.R.

Tabelul reprezintă o sinteză a datelor după:

1. L.C. Mills în: "Inflamation and Diseases of Connective Tissue", W.B. Saunders, Philadelphia-Londra, 1961, p. 799.

2. F. Heni în: "Klinik und Therapie der Nebenwirkungen", G. Thieme, Stuttgart, 1960, p. 599.

3. L. J. Soffer, R. I. Dorfman, J. L. Gabrilove, în: „The Human Adrenal Gland", Lea & Febiger, Philadelphia, 1961.

La nivelul oaselor, osteoporoza este una din cele mai supărătoare complicații metabolice ale corticoterapiei. Este mai frecventă și mai gravă la bolnavii imobilizați, cu afecțiuni care produc osteoporoză, ca P.C.E. În 5,7 — 30% din cazuri se poate însoți de fracturi patologice, mai ales ale oaselor bazinului, sau de compresiune osoasă, prin tasare de vertebre (32, 51). Poate fi prevenită și eventual tratată prin asociere de regim hiperproteic și anabolizante de sinteză.

Tot prin efectul catabolizant proteic se explică, probabil, apariția purpurei, echimozelor, hemoragiilor și a pancreatitei hemoragice care este mai frecventă decît s-ar crede (32).

Accidentele tromboembolice se întîlnesc cu o frecvență de 4 — 7% din cazuri (52) și explică, împreună cu atingerea osoasă, una din cele mai severe complicații : necroza acută a capului femural (mai rar a celui humeral sau a epifizei tibiale), similară celei din boala Legg-Calvé-Perthes (73). Tendința la hipercoagulare și la tromboze ar explica și apariția fenomenelor de vasculită, cu obliterare fibrinoasă a arteriolelor, semnalată cu o frecvență crescîndă. mai ales la bolnavii la care dozele suferă fluctuații foarte mari și bruște (32, 67).

Nu este clară, deși pare semnificativă, asocierea cu cataracta posterioară subcapsulară (32). De asemenea, pare semnificativă creșterea frecvenței amiloidozei în P.C.E. (29), sub influența corticoterapiei.

Una din complicațiile frecvente ale corticoterapiei o constituie ulcerațiile digestive, mai ales gastrice (pe marea curbură) care apar cu o frecvență de 16 — 31% în statisticile care au urmărit, sistematic, radiologic, bolnavii (42, 60). Debutul ulcerației este rapid, cu tendință la sîngerare și perforație, iar histologic se caracterizează prin lipsa reacției fibroblastice și fibroase (60). Mecanismul de producere este complex, rolul principal avîndu-l inhibiția formării mucusului protector al mucoasei și alterarea calitativă a acestuia. Contribuie și stimularea formării de acid clorhidric și pepsină, precum și scăderea rezistenței și întîrzierea reparației tisulare, care se observă și în dificultatea vindecării plăgilor. În orice caz, este necesară asocierea corticoterapiei prelungite cu regim alimentar ca pentru ulcer și antacide, mai ales la bolnavii cu antecedente de ulcer sau gastrită. Mai rar se pot observa ulcerații duodenale, intestinale, uneori multiple, și, excepțional, necroze acute întinse ale intestinului sau colonului, mai ales în colita ulceroasă.

Tendința la infecții, datorită inhibiției mijloacelor de apărare, explică frecvența activării tuberculozei, infectarea plăgilor, apariția de furunculoze, abcese, otite, pielonefrite etc., ca și agravarea unor infecții virotice (varicela la copii), extensia infecțiilor fungice. Acestea sînt frecvente, mai ales în L.E.D. și în nefroze.

O complicație relativ frecventă este așa-numitul pseudoreumatism steroid sau hipercortizonism. Acesta îmbracă forme variabile, de la algii musculotendinoase și osteoarticulare difuze, cu stare de instabilitate emoțională, astenie, fără agravarea obiectivă a fenomenelor articulare, pînă la forme maligne cu reacție panmezenchimală, cu aspect de L.E.D., sau panangeitică, cu aspect de panarterită nodoasă. Formele maligne apar, în general, numai în P.C.E., de obicei în momentul scăderii bruște a dozelor, excepțional în alte cazuri.

Tulburările psihice — insomnie, euforie, agitație, pînă la psihoze depresive cu tentativă de sinucidere — sînt la fel de frecvente, ca și în boala Cushing (51).

Edemele și hipertensiunea arterială sînt mai rare în cursul corticoterapiei decît în boala Cushing, datorită utilizării compușilor cu efect slab de retenție sodică și aplicării curente a regimului desodat și, eventual, a natriureticelor. Pot constitui o problemă în cazurile cu atingere renală ca L.E.D. Este necesară, deseori, asocierea cu diuretice și tratament hipotensor. Hipokaliemia și alcaloza hipokaliemică sînt relativ rare, asocierea cu săruri de potasiu fiind obișnuită.

La întreruperea tratamentului apare, de obicei, un „sindrom de întrerupere", cu exacerbarea bolii de fond, reacție mezenchimală cu algii musculare difuze

Scanned with OKEN Scanner

și, eventual, insuficiență suprarenală acută. Inhibiția hipofizosuprarenală, prin corticoterapie prelungită, explică accidentele de insuficiență suprarenală acută (uneori mortală) la diferite solicitări, la scurt timp după întreruperea corticoterapiei. În aceste cazuri trebuie reluat, de urgență, tratamentul substitutiv, la apariția oricărei afecțiuni intercurente, iar la nevoie se va institui tratamentul insuficienței suprarenale acute. Întreruperea tratamentului trebuie făcută întotdeauna lent, cu doze micșorate progresiv. Aceasta favorizează dezinhibiția sistemului hipofizo-suprarenal și diminuează fenomenele care apar la întrerupere, ca și exacerbarea bolii de fond. De remarcat că dozele mici (5 mg prednisolon), administrate seara, nu inhibează, în mod semnificativ, suprarenala.

Complicațiile sînt la fel de frecvente în cazul celorlalți steroizi sintetici.

Contraindicații. Acestea sînt relative, deoarece, cu prudență și tratamente adjuvante, corticosteroizii se pot utiliza în caz de nevoie. În general, corticoterapia se va evita la bolnavii cu diabet zaharat, cu psihoze severe, cu antecedente de tromboze, la cei cu antecedente de ulcer sau gastrită, cu hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă, în litiaza și insuficiența renală, în infecții active necontrolabile prin antibiotice, inclusiv tuberculoză, viroze. De asemenea, corticoterapia este contraindicată la persoanele în vîrstă, cu anabolism scăzut și în timpul sarcinii, în perioada de organogeneză, deoarece, experimental, s-a constatat că determină apariția unor malformații grave (eventual se pot utiliza doze mici, sub 15 mg prednisolon).

HORMONII CORTICOSUPRARENALI MINERALOREGLATORI

Utilizarea hormonilor mineraloreglatori (aldosteron, dezoxicorticosteron — DOC) este foarte restrînsă în medicina internă. DOC s-a folosit în unele cazuri de hipotensiune arterială posturală, dar aplicarea lui este foarte limitată de efectul puternic de retenție hidrosalină și de cel proflogistic.

O importanță deosebită o are însă tratamentul antialdosteronic. Aldosteronul participă, dacă nu etiologic, în mod sigur patogenic, în multe sindrome de retenție hidrosalină.

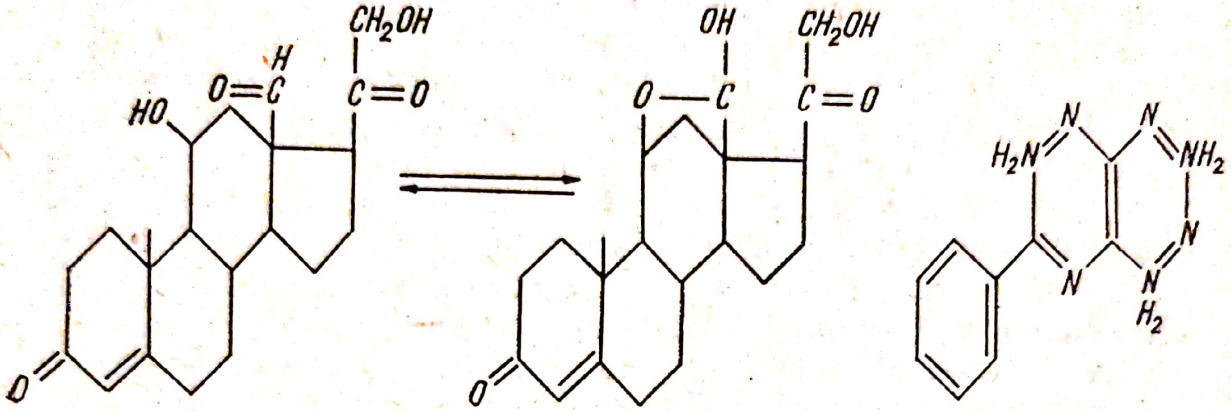
Cele mai utilizate preparate sînt spironolactonele, dintre care aldactona (SC 9 420) este cel mai ușor de administrat, fiind activă în administrare perorală. Recent, este utilizat triamterenul, cu efecte similare (66) (fig. 3). Aceste substanțe acționează ca inhibitori competitivi, blocînd efectul aldosteronului la nivelul tubului renal distal și al ramurii ascendente a ansei Henle, împiedicînd astfel retroresorbția de sodiu la acest nivel. Se produce natriureză, cu slabă influență asupra eliminării de potasiu și, de obicei, cu creșterea potasiului seric. Rezultă reducerea edemelor și a ascitei. În asociere cu diureticele tiazidice, antialdosteronicele potențează efectul acestora și sînt cu atît mai utile, cu cît regimul desodat și natriureticele întreține hiperaldosteronismul.

HORMONII HIPOFIZARI

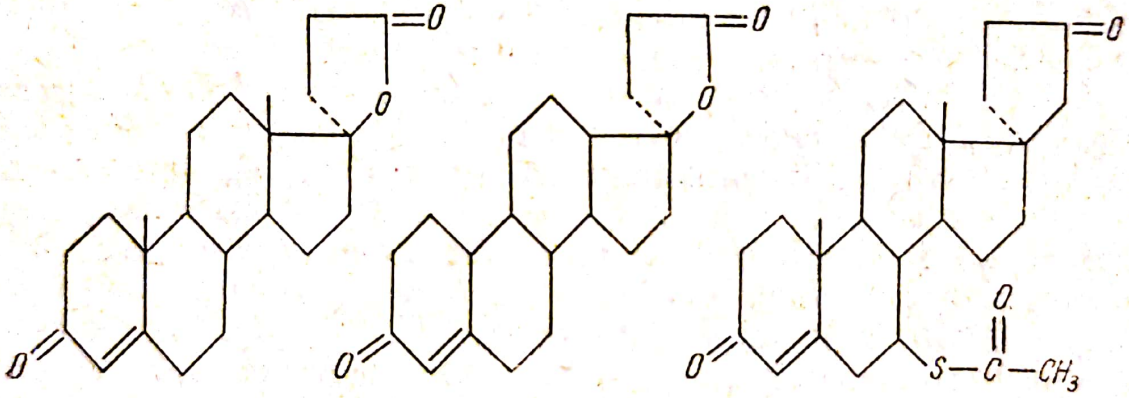
ACTH administrat în tratamente prelungite are efecte similare cu corticoterapia, efectele proprii ale acestui hormon fiind neimportante în practică și puțin cunoscute. Cu excepția astmului bronșic, rezultatele sînt mai puțin bune și mai greu previzibile decît în cazul steroizilor, deoarece depind de ames-

Scanned with OKEN Scanner

tecul hormonal pe care-l secretă suprarenala individului respectiv (poate secreta un exces de corticosteron, hormon glicoși mineraloreglator, proflogistic, așa cum s-a descris la unii bolnavi cu boli reumatice). Din același motiv, edemele, hipertensiunea arterială sînt mai frecvente, ca și hirsutismul, fiind



Aldosteron — *Triamteren* (2,4,7,-triamino-6-fenil pteridina)



SC 5 233 — *SC 8 109* — *SC 9 420* (Aldactona)

Fig. 3. — Antagoniștii aldosteronului.

stimulată și secreția de hormoni androgeni suprarenali. Tratamentul produce pigmentația tegumentelor, se pare prin efect intrinsec al ACTH. Preparatele biologice utilizate pînă acum pot produce accidente alergice, uneori severe, evitabile prin testarea intradermică.

Hormonul somatotrop uman (singurul activ la această specie) a fost utilizat recent în tratamentul hipoglicemiilor idiopatice, la copil, și ca anabolizant proteic, în ciroză și denutriție.

Hormonii retrohipofizari sînt puțin folosiți în medicina internă. Studii foarte recente arată o acțiune antiaritmică a ocitocinei sintetice asupra mușchiului cardiac, dar efectele sînt tranzitorii și încă nu se aplică în clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul anabolizant proteic al androgenilor este cel mai mult folosit astăzi. Tratamentul anabolizant cu testosteron, foate eficient, s-a dovedit greu de aplicat, din cauza acţiunii virilizante. De aceea, s-au sintetizat o serie de substanţe, derivaţi ai testosteronului, cu scopul de a disocia efectele anabolizante de cele virilizante, specifice hormonului, dar nedorite în terapia anabolizantă. Din aceste numeroase încercări se poate conchide (40) că toţi steroizii anabolizanţi păstrează nucleul ciclopentanfenantrenic al testosteronului. Prezenţa grupării hidroxi — în poziţia 17-β este esenţială pentru efectul anabolizant, fiind singurul caracter comun testosteronului şi tuturor steroizilor anabolizanţi sintetizaţi. Toate modificările în inelul A scad activitatea androgenă a substanţei respective.

Alchilarea la C 17 în poziţia α face posibilă activitatea în administrare peroralĕ, inactivarea hepatică fiind încetinită. Dimpotrivă, alchilarea sau esterificarea în poziţia 17-α păstrează activitatea numai în administrare parenterală. Esterificarea cu săruri organice sau cu acizi graşi cu hidroliză lentă face posibilă administrarea în forme cu acţiune prelungită.

Activitatea anabolizantă se determină prin creşterea greutăţii muşchiului *levator ani* la şobolanul castrat, după Eisenberg şi Gordon, în comparaţie cu propionatul de testosteron, pentru preparatele injectabile, şi cu metil-testosteronul, pentru cele administrate peroral. La om, se apreciază retenţia de azot prin studii de bilanţ azotat, prin raportul dintre retenţia de azot, faţă de excreţia de control sau, mai simplu, prin creşterea greutăţii corpului. Activitatea androgenă se testează prin mai multe procedee, cel mai utilizat fiind creşterea greutăţii veziculelor seminale la şobolanul castrat, mai constantă decît creşterea prostatei ventrale la şobolanul imatur sau castrat sau creşterea crestei la clapon. Indicele sau coeficientul terapeutic al unui anabolizant este raportul dintre activitatea miotrofică şi cea androgenă şi, evident, substanţa este cu atît mai aplicabilă în clinică, cu cît coeficientul este mai mare. Din tabelul VI se pot vedea varietatea substanţelor sintetizate şi avantajele terapeutice ale unora din ele. În general, se poate spune că nici unul din compuşii realizaţi nu este lipsit de efect virilizant, în cazul unei administrări îndelungate şi în doză mare.

Acţiune asupra metabolismelor, ţesuturilor şi organelor. Spre deosebire de testosteron, la care efectul androgen este strict paralel cu cel anabolizant, efectul anabolizant al steroizilor sintetici depinde de structura chimică, de doza administrată, de cantitatea şi calitatea proteinelor alimentare, de sexul, vîrsta şi starea endocrină a individului (efectul este mai puternic la individul tînăr sau la castrat) (27, 40, 79).

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea de testosteron sau de analogi produce un bilanț azotat pozitiv, cu scăderea excreției urinare de azot sub forma ureei și a creatinei. Totodată, produce retenție de potasiu, fosfor și sulf, în proporții sugestive pentru utilizarea lor în sinteza proteinelor. Steroizii anabolizanți acționează asupra mecanismelor elementare ale sintezei proteice (77). Efectul anabolizant scade după administrare prelungită.

În ce privește efectul asupra metabolismului glucidic, datele din literatura de specialitate sînt destul de contradictorii. Studii recente (39) arată că steroizii alchilați la C 17 (Dianabol, Nilevar) tulbură metabolismul glucidic, ca și metabolismul lipidic (1).

Testosteronul acționează mobilizînd grăsimile din depozite, crescînd acizii grași liberi neesterificați și utilizarea grăsimilor. Asupra lipoproteinelor serice testosteronul produce un efect rapid și persistent, de scădere a α-lipoproteinelor, în timp ce β-lipoproteinele cresc sau nu se modifică. Nivelul lipidelor serice cu densitate mică fiind important în patogenia aterosclerozei, prin aceste efecte androgenii sînt considerați ca favorizînd procesul de ateroscleroză care este, de altfel, mai precoce și mai sever la bărbați.

Recent, Hellman și colab. (30) au demonstrat efectul marcat de scădere a lipidelor serice al androsteronului, unul din principalii metaboliți hepatici ai testosteronului.

Asupra metabolismului hidroelectrolitic, androgenii — în special testosteronul — crescînd resorbția în tubul renal distal, produc retenție de apă și sare, cu formare de edeme la doze mari (79). Bilanțul de calciu devine de asemenea pozitiv, retenția de calciu fiind importantă, pînă la hipercalcemie, care poate pune probleme de terapeutică.

Asupra diferitelor țesuturi și organe, androgenii au efecte anabolizante demonstrate. Asupra mușchilor efectul de hiperplazie-hipertrofie este general, dar depinde, în oarecare măsură, de specie și de grupul muscular considerat. Efectul renotrop cunoscut al androgenilor pare să aibă ca bază mai ales hipertrofia celulară.

Asupra țesutului osos, androgenii produc creștere și maturare osoasă, cu osificarea cartilajelor și oprirea creșterii. Stimulează formarea țesutului osos prin efectul anabolizant general, dar și prin stimularea osteoblaștilor. Determină retenție de calciu în oase, opunîndu-se acțiunii catabolizante a corticosteroizilor prin frenarea osteolizei.

Un efect anabolizant net, dar mai puțin important, se manifestă asupra ficatului, mai ales asupra sintezei de albumine.

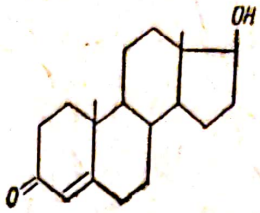
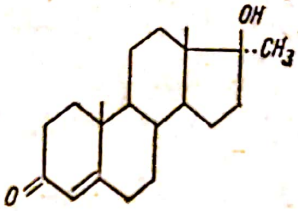
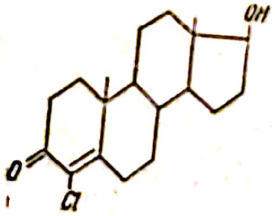
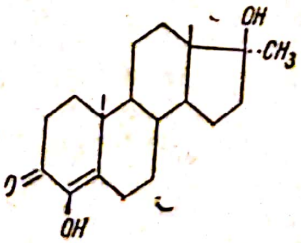
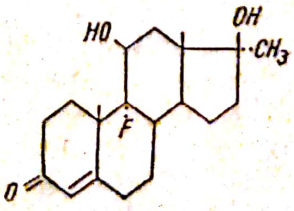
Un efect important al androgenilor, probat în clinică în ultimii ani, este acela de stimulare a eritropoiezei. Kennedy (37) a semnalat reticulocitoză, creșterea numărului de hematii pînă la policitemie, fără modificarea leucocitelor și trombocitelor la femei tratate cu doze mari de testosteron, pentru neoplasm mamar. În măduva osoasă apar aspecte de hiperplazie eritroidă pronunțată.

Dozele terapeutice de testosteron, de unii derivați, ca și de androsteron pot produce tulburări de coagulare : creșterea timpului de protrombină, prelungirea timpului de aglutinare a trombocitelor și a timpului de generare a tromboplastinei. Asocierea acestor tratamente cu tratamentele anticoagulante poate duce la hemoragii, pentru evitarea cărora trebuie reduse dozele de anticoagulante.

Opus efectului de favorizare a aterosclerozei, apare efectul testosteronului și derivaților săi, de creștere a activității fibrinolitice a sîngelui, factor de apărare împotriva trombozelor, fapt care ar explica efectele bune raportate în arteritele membrelor inferioare (24).

Incidente. Tratamentul cu steroizi anabolizanți prezintă o serie de inconveniente. Primul, și cel mai serios, este virilizarea, care limitează aplicarea la femei și la copii. Fenomenele sînt parțial reversibile. Testosteronul și unii din derivații săi au un efect inhibitor asupra funcției gonadotrope a hipofizei (foarte variabil

Scanned with OKEN Scanner

Compusul	Structură chimică	Efect miotropic	Efect androgen
1. Testosteronul şi derivaţii Testosteronul (17 β-hidroxi, Δ_4 androsten-3-on), sub formă de esteri cu acţiune rapidă (propionat, acetat) sau lentă (heptilat, ciclohexan-propionat, fenilpropionat, undecilat, valerianat etc.)		1	1
17-α-metil-testosteron		1	1
4-clortestosteron		0,68	0,14
4-hidroxi-17α-metil-testosteron		3,3	0,48
11β-hidroxi-9α-fluoro-17α-metil-testosteron		1	1

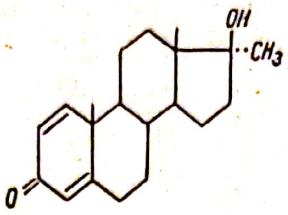
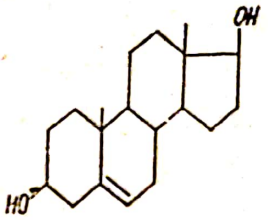
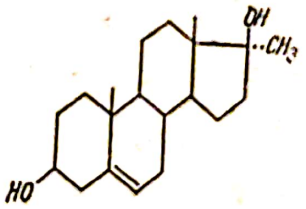
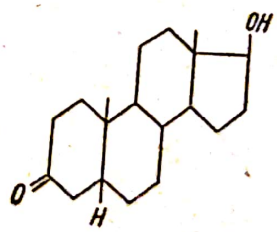
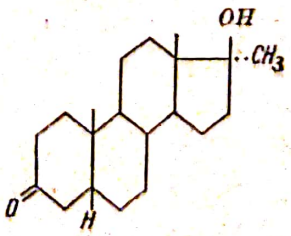
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI

ni anabolizanți

Coeficient terapeutic	Cale de administrare	Doză eficientă	Preparate	Alte efecte
1	Parenteral	25 mg × 3/săptămînă		
1	Perlingual, peroral	25 mg/zi		
5	Parenteral	25 mg/zi sau la 2 zile	„Steranabol" Farmitalia	Neprogestativ, fără acțiune antigonadotropă
6,9	Peroral	10—50 mg/zi	„Théranabol" Theraplix	Idem
1	Peroral	2,5—5 mg/zi	„Halotestin" Upjohn „Fluoximesterone"	

Scanned with OKEN Scanner

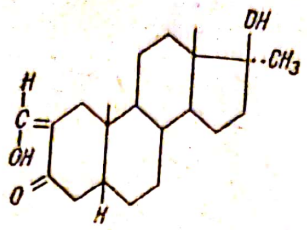
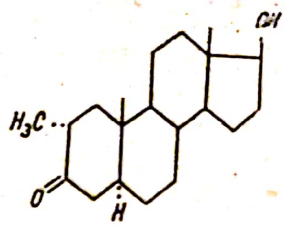
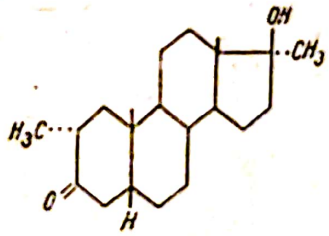
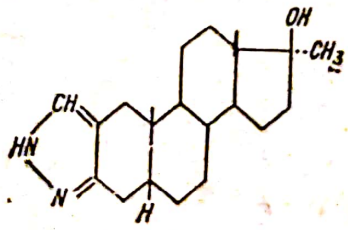
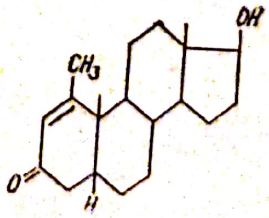
Compusul	Structură chimică	Efect miotropic	Efect androgen
17α-metil-17β-hidroxi, Δ1,4, androstadien-3-on (metandienon)		2,1	0,5
2. *Androstendiolul şi derivaţii* Androstendiolul (Δ5-androsten 3,17 β-diol)		0,8	0,63
17α-metil-Δ5 androsten-3,17β-diol		0,8	0,68
3. *Androstanolonul şi derivaţii* Androstan-17β-ol-3-on (ca ester 17β-benzoic)		2,5—5,8	1,3—3,0
17α-metil-androstan-17β-ol-3-on		2,2	0,7

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI (continuare)

Coeficient terapeutic	Cale de administrare	Doză eficientă	Preparate	Alte efecte
3,5	Peroral	0,05 mg/kilocorp/zi	„Dianabol" CIBA	Neprogestativ, fără acțiune antigonadotropă, modifică testele hepatice
	Parenteral (ca ester dipropionic)	25—50 mg/zi	„Sténandiol"	Antiestrogen
1,18	Perlingual	25 mg/zi	„Madiol" CIF „Néosteron"	Antiestrogen
1,7—1,9	Parenteral, perlingual	25 mg/zi	„Protona" Grémy „Anaboleen"	
3,2	Perlingual	25 mg/zi	„Ermalone" Roussel	Slab androgen, psihastenizant

Scanned with OKEN Scanner

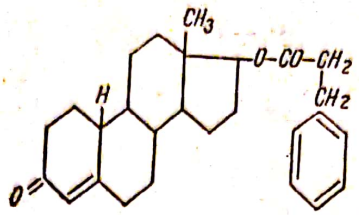
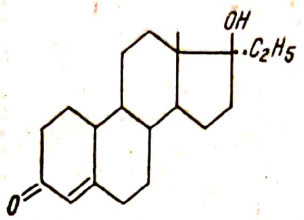
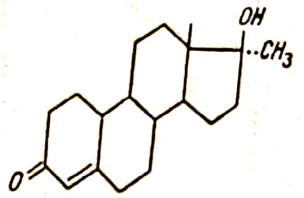
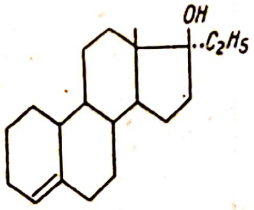
Compusul	Structură chimică	Efect miotropic	Efect androgen
2-hidroxi-metilen-17α-metil-androstan-17β- ol-3-on		4	0,5
2α-metil-androstanolon (5α)			
2α, 17α-dimetil-androstanolon			
17α-metil-17β-hidroxi-androstan (3,2-C)-pirazol		3,2	0,3
4. Δ1-*androstenolonul şi derivaţii* 1-metil Δ1- androsten-17β-ol-3-on (methenolon) sub formă de acetat sau enantat		2,1	0,6

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI (continuare)

Coeficient terapeutic	Cale de administrare	Doză eficientă	Preparate	Alte efecte
8	Peroral	5—10 mg/zi	„Adroyd" „Oxymetholon"	Edeme, virilizare, modifică testele hepatice
	Parenteral	100 mg × 3/ /săptămînă	„Drolban"	Proprietăţi antitumorale
				Idem
10,6	Peroral	6 mg/zi	„Stanozolol" Wintrobe	
3,5	Parenteral	100 mg la 2 săptămîni	„Primobolan"	Proprietăţi antigonadotrope

Scanned with OKEN Scanner

Compusul	Structură chimică	Efect miotropic	Efect androgen
5 *Derivaţii de nortestosteron (nucleu estran)* 19-norandrostenolon (acţiune lentă ca ester fenilpropionat sau ca decanoat)		4,9	0,41
17α-etil-17β-hiroxi-$\Delta_4$estren--3-on			
17α etil-17β-hidroxi-Δ_4 estren--3-on (noretandrolon)		0,7—1,03	0,2—0,33
17α-etil-17β-hidroxi-Δ_4 estren		4,2	0,22

de la un preparat la altul), ceea ce poate produce tulburări menstruale, la femei, şi punerea în repaus a testicululuı cu reducerea spermatogenezei, la bărbat, reversibile la încetarea tratamentului.

Steroizii 17-α-alchilaţi pot produce alterări ale testelor de funcţie hepatică (4, 48) şi, în cazuri rare, icter colostatic. Icterul este, în general, benign ; se citează, totuşi, cazuri mortale. Tulburările sînt în general reversibile şi pot fi evitate prin administrare de doze mijlocii şi aplicare discontinuă (maximum 20 de zile pe lună). Este necesar controlul testelor hepatice în cursul tratamentelor anabolizante şi aplicarea trebuie făcută cu prudenţă la bolnavii hepatici (79).

În sfîrşit, testosteronul şi cei mai mulţi steroizi anabolizanţi produc retenţie de apă şi sare, cu edeme care pot constitui o problemă în tratamentul bolnavilor cardiaci, hepatici şi renali, necesitînd, uneori, administrarea de diuretice.

Indicaţii. Indicaţia majoră pentru tratamentul cu steroizi anabolizanţi o constituie osteoporoza, provocată prin corticoterapie, sau cea spontană, în boala Cushing (27). Numeroase studii arată pozitivarea bilanţului azotat şi calcic, negative în aceste condiţii clinice (27, 40, 79). Este indicată asocierea anabolizanţilor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI (continuare)

Coeficient terapeutic	Cale de administrare	Doză eficientă	Preparate	Alte efecte
12,1	Paranteral	25 mg/săptămînă 10 mg/săptămînă	„Durabolin" „Decadurabolin" Organon	
	Peroral	30 mg/ciclu	„Orgasteron" Organon	Progestativ puternic, antigonadotrop
3,1—3,5	Peroral, parenteral	10—30 mg/zi	„Nilevar" „Solevar" Byla	Antigonadotrop, progestativ, antiestrogen; edeme, efect hepatotoxic
19	Peroral	4—6 mg/zi	„Orgabolin" Organon	Progestativ, antiestrogen

în orice tratament cu corticosteroizi care durează pestre trei luni, mai ales la bolnavii imobilizaţi. Aprecierea rezultatelor este variabilă de la autor la autor, dar este mai probabil că administrarea profilactică este cea mai indicată, refacerea ţesutului osos, grav afectat de boală, imobilizare şi corticoterapie, fiind, desigur, dificilă.

În osteoporoza postmenopauză, afecţiune foarte frecventă la femei, şi în osteoporoza senilă, boală care afectează ambele sexe, tratamentul, preconizat de Allbright, este de asemenea foarte indicat. Stimulînd sintezele proteice şi fixînd calciul în oase, steroizii anabolizanţi ar putea constitui un tratament patogenic, mai ales că boala survine la vîrste caracterizate prin scăderea producţiei endogene de steroizi sexuali. În realitate, tulburările subiective dispar rapid; în primele săptămîni de tratament durerile sînt mult ameliorate, bilanţul azotat devine pozitiv, iar calciul se reţine efectiv (27, 40, 79). Totuşi, ameliorarea obiectivă radiologic nu apare sau apare foarte tardiv şi în mică măsură, ceea ce face pe unii autori să pună în dubiu valoarea acestei medicaţii. Hernberg (34), ca şi Fruehan şi Frawley (25) indică mai ales tratamentul profilactic combinat cu androgeni şi estrogeni.

Scanned with OKEN Scanner

O altă indicaţie o constituie stările de slăbire cu hipercatabolism proteic, cum sînt hipertiroidia, stările de convalescenţă după bolile infecţioase, bolile consumptive; de asemenea, tuberculoza, cancerul, bolile digestive cronice şi, în general, se indică cu scopul de a produce creştere în greutate. Tratamentul este cu atît mai indicat, cu cît în bolile cronice producţia endogenă de steroizi sexuali şi androgeni suprarenali scade. Evident, tratamentul nu trebuie aplicat la întîmplare, ci numai după stabilirea cauzei bolii, deoarece, fără combaterea acesteia, el este numai simptomatic şi paliativ. În insuficienţa renală cu retenţie azotată se citează rezultate bune prin diminuarea catabolismului proteic, dar efectele sînt mai ales utile în sindromul nefrotic cu proteinurie. În afecţiunile cronice hepatice, steroizii anabolizanţi nealchilaţi la C-17 favorizează sintezele proteice în ficat, ameliorînd funcţiile hepatice şi starea generală (47). O indicaţie recentă a androgenilor (în doze foarte mari) o constituie stimularea eritropoiezei în afara anemiei hipogonadice (37).

Tratamentul cu androgeni în neoplasmul mamar şi uterin (estrogenodependente), ca şi în tulburările de creştere la copil depăşesc cadrul acestui articol.

În alegerea preparatului trebuie să se ţină seama de scopul urmărit şi de efectele secundare. Cele mai puţin virilizante par a fi etinil-estrenolul (Orgabolin), metandienolul (Dianabol), fenil-propionatul şi decanoatul de 19-nortestosteron (Durabolin şi Decadurabolin). Noretandrolonul (Nilevar), avînd şi efecte progestative, trebuie administrat la femei în a doua jumătate a ciclului menstrual. Efectele antiestrogen şi antigonadotrop sînt minime cu 4-clor-testosteron (Steranabol).

Contraindicaţii. Contraindicaţii absolute le constituie cancerul de prostată şi sarcina, chiar unii compuşi dominant progestativi determinînd virilizare, cu pseudohermafroditism feminin la fătul femel.

HORMONII ESTROGENI

Ca şi androgenii, hormonii estrogeni au efecte generale metabolice, care permit utilizarea lor în medicina internă, deşi indicaţiile lor sînt mult mai rare, decît ale derivaţilor de androgeni.

Dintre estrogenii naturali, cel mai utilizat este estradiolul, principalul hormon ovarian, esterificat sau alchilat la C—17. Mai puţin se utilizează estrona (estrogen puternic, transformat reversibil în estradiol în organism). Foarte utilizaţi sînt estrogenii naturali ecvini sub formă mixtă conjugată. S-au încercat modificări ale structurii estrogenilor, în scopul disocierii efectelor, dar toţi aceşti compuşi păstrează o importantă acţiune estrogenă. Activitate estrogenică puternică au şi o serie de substanţe sintetice (stilbestrol, hexestrol, triparaanisil-cloroetilen—TACE).

Acţiune. Estrogenii sînt anabolizanţi proteici puternici, determinînd retenţie de azot, potasiu, fosfor. Acţiunea pare să fie similară cu aceea a androgenilor, pe mecanismele primare ale sintezei proteice (77). Dozele foarte mari sînt catabolice.

În ce priveşte metabolismul lipidic, administrarea de estrogeni la bărbaţi şi la femeile după menopauză aduce lipidele sanguine la valorile întîlnite la femeile tinere, scăzînd colesterolul şi β-lipoproteinele, crescînd α-lipoproteinele, fosfolipidele şi raportul C/P (21). Efecte similare au şi estrogenii sintetici. Nu se poate spune încă în ce măsură estrogenii realizează o protecţie efectivă faţă de ateroscleroză şi întrucît un deficit estrogenic este specific acestei condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra metabolismului hidrosalin, estrogenii, ca foarte mulţi steroizi, produc retenţie de apă şi sare, excesul de estrogeni putînd provoca edem.

Estrogenii determină retenţie marcată de calciu, cu scăderea calciuriei.

Unul din cele mai pregnante efecte ale estrogenilor este acela de anabolism osos, similar cu al androgenilor. În doze mari şi la tratamente foarte prelungite, stimulează formarea de os trabecular, cu tendinţa la hiperosificare şi obliterarea cavităţilor medulare.

Asupra ţesutului conjunctiv, estrogenii stimulează activitatea celulelor, fiind proflogistici.

Experimental, la diferite specii, estrogenii inhibează eritropoieza. Trombocitele prezintă fluctuaţii în cursul ciclului ovarian, cu un maximum în momentul pontei, după care scad continuu, pînă la începutul menstrelor. Aceste fluctuaţii nu au importanţă în clinică, decît dacă se produc scăderi sub limita inferioară a normalului (7).

Estrogenii, în doze terapeutice, nu influenţează coagulabilitatea sîngelui. În doze foarte mari scad, totuşi, timpul de sîngerare la om, cresc moderat factorul V şi factorul II, cu uşoară scădere a antitrombinei. Scad activitatea fibrinolitică a sîngelui (7).

Este demonstrat că au o acţiune protectoare asupra miocardului, scăzîndu-i sensibilitatea la dozele toxice de digitală şi uabaină. Produc vasodilataţie în general, cu ameliorarea circulaţiei periferice. Prin creşterea conţinutului în mucopolizaharizi al substanţei fundamentale şi, după Clemetson (14), prin competiţie cu bioflavonoizii, scad permeabilitatea vasculară şi deci difuziunea, cresc rezistenţa capilară şi scad capacitatea de difuziune pulmonară.

Indicaţii. Efectele asupra metabolismului lipidic au dus la indicaţia tratamentului cu estrogeni în hiperlipemii şi ateroscleroză. Adlersberg (2) observă efecte bune asupra hiperlipemiilor şi hipercolesterolemiilor esenţiale, cu doze relativ mici de etinilestradiol sau de derivaţi sintetici.

Studii experimentale şi clinice arată protejarea prin estrogeni de ateroscleroza coronariană la animale supuse unui regim aterogen şi la bolnavi trataţi cu estrogeni pentru carcinom de prostată (43). Spre deosebire de Oliver şi Boyd (53), Stamler (69), pe un grup de 275 de bolnavi, constată în grupul tratat o supravieţuire semnificativ prelungită şi scăderea mortalităţii (15,8, faţă de 30,2 % la grupul de control) chiar la bolnavi cu mai multe infarcte în antecedente şi deci cu un risc de mortalitate mai mare. Tratamentul ar fi util, mai ales combinat cu regim hipocolesterolemiant şi cu anticoagulante.

În tratamentul osteoporozei, indicaţiile şi rezultatele sînt cu totul similare celor obţinute cu androgeni anabolizanţi, mai ales cu ameliorare importantă subiectivă, dar şi obiectivă (34). Dozele trebuie să fie moderate, eventual asociate cu androgeni, şi întotdeauna administrate discontinuu, 21 de zile pe lună. La întrerupere se poate produce sîngerare uterină. Nu se vor administra mai mult de 2—3 luni şi cura nu se va repeta decît după o pauză de 6—8 săptămîni.

S-a încercat tratamentul cu estrogeni şi în litiaza renală şi în ulcerul duodenal.

O indicaţie specială o constituie carcinomul de prostată şi neoplasmul mamar la femei, apărut tîrziu, după climacterium.

Incidente. În clinica medicală toate indicaţiile estrogenilor sînt foarte limitate, din cauza efectelor secundare importante.

Efectele nedorite asupra femeilor, postclimacterium, sînt în special congestia mamară şi pelvină, sîngerarea uterină, recurenţa migrenei şi a crampelor musculare (74). La bărbat, se produc fenomene de feminizare accentuată: ginecomastie, scăderea libidoului, stare depresivă. Aceste efecte determină întreruperea tratamentului în circa 40 % din cazuri (53). Pe lîngă aceste efecte, pericolul de dezvoltare a neoplaziilor — deşi în general se afirmă că dozele terapeutice nu sînt cancerigene — limitează şi mai mult terapia estrogenică.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele administrate peroral dau deseori simptome de intoleranţă digestivă şi, uneori, reacţii alergice.

Contraindicaţii. Din cauza efectului congestiv şi proflogistic, sînt contraindicaţi în inflamaţii ale sferei genitale la femei, tuberculoza pulmonară evolutivă, insuficienţa hepatică. Bineînţeles, contraindicaţii absolute le constituie endometrioza şi antecedentele de cancer mamar sau genital.

HORMONII PROGESTATIVI

Pînă în ultimii ani, progesteronul, hormonul gestagen natural, era singurul utilizat. Astăzi, au fost sintetizaţi un mare număr de compuşi analogi care permit administrarea peroral sau cu resorbţie lentă (11). Unii dintre aceşti compuşi au şi efecte anabolizante şi slab androgene. Intricarea de efecte este caracteristică acestor compuşi sintetici cu structură chimică intermediară între aceea a gestagenilor, androgenilor şi estrogenilor. Noretinodrelul şi noretindronul sînt utilizaţi curent ca anticoncepţionale, administrarea între a 5-a şi a 25-a zi a ciclului suprimînd ovulaţia.

Dintre efectele extragenitale ale acestor substanţe trebuie amintit efectul natriuretic al progesteronului. Efectul natriuretic pare să se producă prin antagonism cu aldosteronul, la nivelul tubului renal. Aceasta ar explica efectul favorabil al progesteronului asupra retenţiei de apă şi sare.

Indicaţii. Progesteronul şi derivaţii săi sintetici au indicaţii specifice reduse în medicina internă, dar sînt frecvent folosiţi — ca şi androgenii — pentru combaterea tulburărilor menstruale, a dismenoreei şi mai ales a sindromului premenstrual care agravează foarte multe afecţiuni: astmul bronşic, alergia cutanată, migrena, afecţiunile reumatismale etc. Dozele mari par a avea un efect foarte bun în combaterea migrenelor. Recent, s-a încercat folosirea progesteronului în tratamentul antialdosteronic în ciroza cu ascită. S-a încercat, de asemenea cu succes, oprirea menometroragiilor grave la bolnave suferind de diateze hemoragice, cu ajutorul inhibitorilor ovulaţiei.

Incidente. Dintre incidentele terapiei cu gestageni, în general foarte reduse, amintim că progesteronul, ca şi alţi steroizi, are slabe proprietăţi pirogene. De asemenea, trebuie luate în considerare efectele tromboembolizante posibile ale noretinodrelului.

Contraindicaţii. Progestativele sintetice de tipul etiniltestosteronului şi norderivaţilor sînt contraindicate în sarcină (putînd produce fenomene de virilizare la făt) şi în boli hepatice.

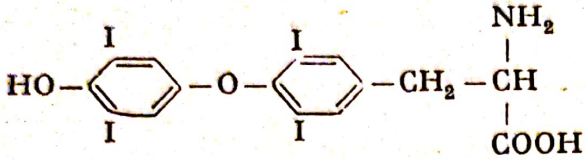
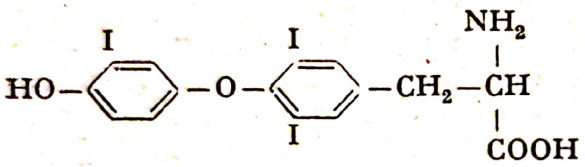
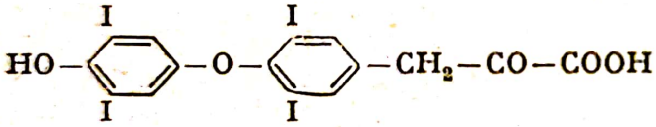
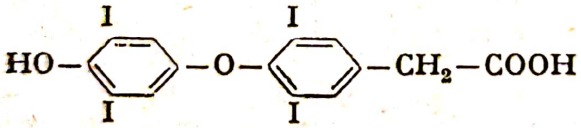
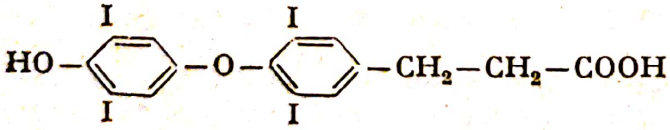
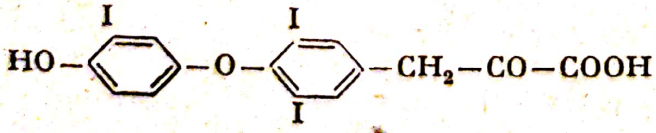
HORMONII TIROIDIENI

Hormonii tiroidieni, activatori ai proceselor metabolice, contribuie, în mare măsură, la menţinerea metabolismului normal al celor mai multe ţesuturi din organism.

În terapeutică se utilizează hormonii naturali — L-tiroxina (T_4) şi 3, 5, 3′ L-triiodotironina (T_3) (tabelul VII) — administraţi în mod obişnuit peroral, dar posibil şi parenteral şi

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii tiroidieni (naturali și sintetici) utilizați în clinică

Denumirea compusului	Cale de administrare	Doze hipolipemiante (în mg)	Efecte secundare la dozele hipolipemiante
1. Levotiroxina (3,5,3′,5′-tetraiodotironina) 	Oral	0,2	Creșterea M. B., tahicardie, angină
2. Dextrotiroxina	Oral	2—8 (medie 4)	Agravarea anginei fără creșterea M.B. sau tahicardie
3. Triiodotironina (3,5,3′-triiodotironina) 	Oral	0,05	Creșterea M.B., angină, tahicardie
4. Dextrotriiodotironina	Oral	0,5—1	Idem
5. Acidul tetraiodotiropiruvic 			
6. Acidul tetraiodotiroacetic 	Oral	1—2	Rareori crește frecvența anginei
7. Acidul tetraiodotiropropionic 	Oral	100—400	
8. Acidul triiodotiropiruvic 	Oral	6	
9. Acidul diiodotiroacetic			
10. Acidul tetraiodotiroformic		200	Prurit cutanat, acnee, tumefierea glandelor salivare
11. Acidul dimetildiiodotiroformic		100	

Scanned with OKEN Scanner

pulberea uscată de tiroidă delipoidată, care conţine tireoglobulină — şi deci T_4 şi T_3 — administrată, de asemenea, peroral. Recent, s-a încercat sinteza unor compuşi derivaţi din hormonii tiroidieni, pentru a disocia efectul calorigen de cel hipolipemiant (8, 57). Singurul compus care prezintă o disociere de efecte utile în clinică este dextrotiroxina (D-T_4).

Acţiune. Efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului lipidic sînt cele mai utilizate în clinica medicală. Administrarea acestor substanţe la indivizii normali sau hipotiroidieni creşte utilizarea acizilor graşi, mobilizează acizii graşi liberi neesterificaţi, creşte sinteza colesterolului, dar creşte şi mai mult degradarea şi excreţia lui biliară (timpul biologic de înjumătăţire este scurtat la 7 zile, faţă de 24, în mod normal) (54), rezultînd o scădere a colesterolului în sînge şi ficat şi o scădere a β-lipoproteinelor în sînge. Concentraţia trigliceridelor scade inconstant. Fosfolipidele nu sînt, în general, influenţate sau pot scădea uşor.

Dozele de T_4 şi T_3 şi cei mai mulţi derivaţi care scad colesterolul cresc însă în mod regulat metabolismul bazal şi, mai ales, intensifică consumul de oxigen al inimii. Dextrotiroxina (17) posedă cam 1/10 din acţiunea calorigenă a T_4, 1/4 din acţiunea antiguşogenă, 1/2 din acţiunea metamorfogenă, dar numai 1/80 din efectul asupra creşterii ritmului şi greutăţii inimii. Diferenţa de acţiune se explică prin faptul că D—T_4 se acumulează mai puţin în miocard (în care T_4 este captată selectiv faţă de alte organe). Ea dispare mai rapid din circulaţie, fiind reţinută în ficat în concentraţie mai mare decît T_4 (36). Modul de acţiune, ca şi în cazul hormonilor naturali, este creşterea catabolismului hepatic şi eliminarea colesterolului.

Asupra aparatului cardiovascular, pe lîngă efectele secundare creşterii metabolismului general, hormonii tiroidieni au efecte specifice explicabile, în parte, prin efectele metabolice, în parte, prin sensibilizarea inimii la acţiunea epinefrinei. Se constată creşterea importantă a debitului cardiac, mai ales prin tahicardie, cu creşterea mică a volumului-bătaie, accelerarea timpului de circulaţie, creşterea volumul sanguin circulant şi vasodilataţie periferică. Pittman şi Barker (57) arată că miocardul este mai sensibil decît alte ţesuturi la efectul calorigen al hormonilor tiroidieni, prezentînd o creştere a consumului de oxigen la doze semnificativ mai mici decît diafragmul, ficatul şi rinichiul. La bolnavii hipotiroidieni, la care ateroscleroza coronariană s-a instalat, precum şi la bolnavii eutiroidieni cu hiperlipemie şi ateroscleroză, creşterea consumului de oxigen al inimii, nesupleată de o creştere concomitentă a fluxului coronarian, duce la apariţia sau agravarea crizelor de angină pectorală la doze mici, chiar în absenţa creşterii metabolismului bazal.

S-au descris efecte importante de scădere a coagulabilităţii sîngelui prin administrare de D—T_4 (20).

Indicaţii. Bineînţeles, indicaţia majoră a tratamentului tiroidian în medicina internă o constituie profilaxia hipercolesterolemiei, fără boală coronariană. Numeroase studii efectuate la bolnavii cu hipercolesterolemie aterosclerotică sau esenţială arată că administrarea de D—T_4 (2—8 mg/zi) provoacă, constant, o scădere persistentă a colesterolului (între 15 şi 35%) şi β-lipoproteinelor. Uneori, după cîteva luni, apare o „scăpare de sub tratament" (53). Asocierea de doze mici (2 mg) de D—T_4 şi stilbestrol (0,25 mg) ar fi tratamentul cel mai eficient al hiperlipemiilor, după părerea lui Robinson (61). Rezultate bune s-au obţinut şi în hiperlipemia esenţială sau aterosclerotică, cu scăderea trigliceridelor atît în fracţiunea α-, cît şi în fracţiunea β-lipoproteinelor. În xantomatoză, s-au obţinut rezultate remarcabile cu T_4 sau analogi, în tratamente prelungite, cu mobilizarea lipidelor şi scăderea evidentă a leziunilor cutanate. O indicaţie importantă pentru D—T_4 o constituie mixedemul cu ateroscleroză coronariană, în care tratamentul cu doze iniţial mici şi apoi crescute progresiv este mai bine tolerat.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie subliniat că efectul hormonilor tiroidieni asupra coagulării sîngelui poate fi, de asemenea, util în tratamentul aterosclerozei, dar în asociere cu anticoagulantele necesită diminuarea dozelor ultimelor.

Recent, se încearcă tratamentul tiroidian în cancer.

O menţiune trebuie făcută asupra încercărilor de ameliorare a insuficienţelor cardiace ireductibile şi a insuficienţelor respiratorii severe, prin tratamente antitiroidiene care, scăzînd metabolismul bazal şi nevoia de oxigen a inimii şi a întregului organism, ar putea îmbunătăţi condiţia generală a bolnavului. Means (49) este de părere că ar beneficia efectiv cazurile judicios alese. În selecţionarea cazurilor trebuie apreciat efectul aterogen al insuficienţei tiroidiene, ca şi efectul nociv asupra muşchilor respiratori, care pot contracara beneficiul şi pot agrava chiar boala de fond. În cazurile în care este indicat acest tratament, trebuie preferat radioiodul, mai puţin traumatizant decît tiroidectomia chirurgicală şi mai puţin toxic decît antitiroidienele de sinteză.

Incidente. Cel mai serios incident al tratamentelor tiroidiene îl constituie apariţia, creşterea frecvenţei sau agravarea crizelor de angină pectorală. În timp ce primele studii semnalează efecte secundare nedorite în numai 3% din cazuri (17), studiile mai recente semnalează o frecvenţă mult mai mare (36, 78) şi chiar apariţia de infarcte sau de fibrilaţie atrială paroxistică. Dozele peste 8 mg pot determina fenomene de hipertiroidie. Trebuie luat în considerare şi faptul că efectul de sensibilizare la catecolamine poate agrava procesul de ateroscleroză pe altă cale decît aceea a dislipemiei. De aceea, tratamentul trebuie făcut mai ales profilactic, iar pentru evitarea efectelor secundare este util tratamentul prealabil şi concomitent cu reserpină, pentru a produce depleţie de catecolamine.

Contraindicaţii. Din datele foarte numeroase astăzi, credem că reiese contraindicaţia clară a tratamentelor tiroidiene (chiar cu D—T_4) la bolnavii cu ateroscleroză coronariană severă, cu crize de angină pectorală sau cu infarcte în antecedente. O rezervă trebuie făcută în ce priveşte mixedemul, în care tratamentul trebuie totuşi încercat.

BIBLIOGRAFIE

(Selecţionată)

1. Abell L. L., Mosbach E. H. — *Circulation*, 1963, vol. 28, nr. 4, p. 647.
2. Adlersberg D. — În Pincus G.: Hormones and Atherosclerosis, Academic Press, New York, 1959, p. 301.
3. Agarwaal K. N. — *Acta Soc. Med. Upsalien.*, 1963, vol. 68, nr. 1, p. 33.
4. Arias I. M. — În F. Gross: Protein metabolism, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962, p. 434.
5. Asboe-Hansen G. — *Amer. J. Med.*, 1959, vol. 26, nr. 3, p. 470.
6. Ashmore J. În: Metabolic Effects of adrenal hormones, Ed. Churchill, Londra, 1960, p. 25.
7. Beller F. K. — In Kuemmerle H. P. şi colab.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1960, p. 510 şi 527.
8. Best M., Duncan C. H. — *Circulation*, 1961, vol. 24, nr. 1, p. 58.
9. Blecher M., White A. — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1959, vol. 15, p. 391.
10. Boland E. W. — *Ann. rheum. Dis.*, 1962, vol. 21, nr. 2, p. 176.
11. Borde R., Zara M., Kirkiacharian B. — *Rev. franç. Endocr. clin.*, 1963, vol. 4, nr. 6, p. 511.
12. Bush I. E. — *Pharmacol. Rev.*, 1962, vol. 14, nr. 3, p. 317.
13. Christensen H. N. — În: Metabolic Effects of Adrenal Hormones, Ed. Churchill, Londra, 1960, p. 56.
14. Clemetson C. A. B., Blair L., Brown A. B. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 93, nr. 7, p. 277.
15. Collins E. J., Garrett E. R., Johnston R. L. — *Metabolism*, 1962, vol. 11, nr. 7, p. 716.

Scanned with OKEN Scanner

16. Copeman W. S. C., Savage O. — *Méd. et Hyg.* (*Genève*), 1964, vol. 22, nr. 638, p. 355.
17. Davis O., Sloan M., Beck C., Bergal M. — *Méd. et Hyg.* (*Genève*), 1961, vol. 19, nr. 506, p. 455.
18. Dougherty Th. F., Berliner D. L., Berliner M.L. — *Metabolism*, 1961, vol. 10, nr. 11, p. 966.
19. Dougherty Th F., Berliner M. L., Schneebeli G.L., Berliner D.L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, vol. 113, nr. 2, p. 825.
20. Dufault C., Tremblay G., Howaczinski W., Genest J. — *Méd. et Hyg.* (*Genève*), 1962, vol. 20, nr. 535, p. 307.
21. Eder N. A. — În Pincus G.: Hormones and Atherosclerosis, Academic Press, New York, 1959, p. 335.
22. Fajans S. S. — *Metabolism*, 1961, vol. 10, nr. 11, p. 1951.
23. Favour C. B. — În Mills L. C. și Moyer J. H.: Inflammation and Diseases of Connective Tissue, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia — Londra, 1961, p. 486.
24. Fearnley J. R., Chakrabarti R. — *Lancet*, 1962, vol. 2, p. 128.
25. Fischel E. E. — În Mills L. C. și Moyer J. H.: Inflammation and Diseases of Connective Tissue, Ed. W. B. Saunders. Philadelphia — Londra, 1951, p. 472 și 478.
26. Forker A. D., Bolinger R. E., Morris J. H., Larson W. E. — *Metabolism*, 1963, vol. 12, nr. 8, p. 751.
27. Fruehan A. E., Frawley T. F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 184, nr. 7, p. 527.
28. Gallagher T. F., Bradlow H. L., Miller D. G., Zumoff B., Hellman L. — *J. clin. Endocr.*, 1962, vol. 22, nr. 11, p. 1 049.
29. Gardner D. L. — *Ann. rheum. Dis.*, 1962, vol. 21, nr. 3, p. 238.
30. Hellman L., Bradlow H. L., Zumoff B., Fukushima D., Gallagher T. F. — *J. clin. Endocr.*, 1959, vol. 19, p. 936.
31. Hench P. S., Kendall E. C., Slocumb Ch., Polley N. F. — *Arch. intern. Med.*, 1950, vol. 85, p. 545.
32. Heni F. — Kuemmerle H. P. și colab.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1960, p. 248 și 599.
33. Hennes A. H. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 32, p. 343.
34. Hernberg C. A. — *Acta endocr.* (*Kbh.*), 1960, vol. 34, p. 51.
35. Hübener H. J. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1962, vol. 87, nr. 9, p. 438.
36. Jepson E. M. — *Amer. Heart. J.*, 1964, vol. 67, nr. 3, p. 422.
37. Kennedy B. J. — *Ann. intern. med.*, 1962, vol. 57, p. 917.
38. Kochakian C. D., Murlin J. K. — *J. Nutr.*, 1935, vol. 10, p. 437.
39. Landon J., Wynn V., Samols E. — *Metabolism*, 1963, vol. 12, nr. 10, p. 924.
40. Lechat P. — *Thérapie*, 1962, vol. 17, nr. 5, p. 827.
41. Liddle G. W., Fox M. — În Mills L. C. și Moyer J. H.: Inflammation and Diseases of Connective Tissue, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia-Londra, 1961, p. 302.
42. Lipson J. M. — *Ann. Allergy*, 1964, vol. 22, nr. 2. p. 89.
43. London W. T., Rosenberg S. E., Draper J. W., Almy T. P. — *Acta endocr.* (*Kbh.*), 1961, vol. 37, p. 516.
44. Long Ch., Smith O. K., Fry E. G. — În metabolic Effects of Adrenal Hormones, Ed. Churchill, Londra, 1960, p. 4.
45. Lupu N. Gh., Ciobanu V. — Boala reumatismală. Reumatismul Bouillaud-Sokolski, Ed. Acad. R.P.R., București, 1963.
46. Mackay I. R., Burnet M. F. — Autoimmune Diseases, Ed. Ch. Thomas, Springfield, 1963.
47. Mărcuș N., Runcan V., Miron C., Crețescu R. — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 1964, vol. 5, nr. 4.

Scanned with OKEN Scanner

48. Marquardt G. H., Fisher C. J., Levy P. Dowben R. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, vol. 175, p. 851.
49. Means J. H., Degroot L. J., Stanbury J. B. — The Thyroid and its Diseases, Ed. McGraw Hill, New York, 1963.
50. Milcu Şt. M. — Terapeutica bolilor endocrine, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1964.
51. Mills L. C. — În : Inflammation and Diseases of Connective Tissue, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia-Londra, 1961, p. 799.
52. Nodin J. H., Matalka V. A.— *J. Amer. med. Ass.*, 1964, vol. 187, nr. 2, p. 163.
53. Oliver M. F., Boyd G. S. — În Pincus Gr. : Hormones and Atherosclerosis, Academie Press, New York, 1959, p. 499.
54. Olson R. E., Vester J. W. — *Physiol. Rev.*, 1960, vol. 40, nr. 4, p. 677.
55. Oprescu C. — *Nature*, 1962, vol. 183, nr. 4 814, p. 492.
56. Ozsoyln S., Strauss H. S., Diamond L. K. — *Nature*, 1962, vol. 195, nr. 4 847, p. 1 214.
57. Pittman C. S., Barker S. B. — *J. clin. Invest.*, 1962, vol. 41, nr. 4, p. 696.
58. Renold A. E., Cahill G. F. Jr., Leboef B., Herrera M. G. — În Metabolic Effects of Adrenal Hormones, Ed. Churchill, Londra, 1960, p. 68.
59. Ringler I., West K., Dulin W. E., Boland E. W. — *Metabolism*, 1964, vol. 13, nr. 1, p. 37.
60. Robert A., Nezamis J. E. — *Arch. path.*, 1964, vol. 77, nr. 4, p. 407.
61. Robinson R. W., Le Bean R. J. — *Circulation*, 1963, vol. 28, nr. 4, p. 531.
62. Rosen F., Roberts N. R., Budnick L. E., Nichol Ch. A. — *Science*, 1958, vol. 127, nr. 3 293, p. 287.
63. Sarret L. H., Patchett A. P., Steelman S. L. — Progress in Drug Research, 1963, vol. 5, p. 13.
64. Schedl H. P.. Clifton J. A. — *Gastroenterology*, 1961, vol. 41, nr. 5, p. 491.
65. Schubert G. E., Schulte H. D. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, vol. 88, nr. 23, p. 1 174.
66. Seller R. H., Swartz Ch. D., Ramirez O., Brest A. H., Moyer J. H. — *Arch. intern. Med.*, 1964, vol. 113, nr. 3, p. 350.
67. Skoog W. A., Adams W. S. — *Amer. J. Med.*, 1963, vol. 34, nr. 3, p. 417.
68. Soffer L. J., Dorfman R. I., Gabrilove L. J. — The human Adrenal Gland, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
69. Stamler J. şi colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 183, nr. 8, p. 632.
70. Tanz R. A. — *Rev. canad. Biol.*, 1963, vol. 22, nr. 2, p. 147.
71. Teodorescu P., Berceanu Şt., Săsărman M., Hergot L. — Conf. naţională hematol., Bucureşti, 1963, p. 18.
72. Thorn G. W., Renold A. E., Winegrad A. I. — *Brit. med. J.*, 1947, nr. 5 052, p. 1 009.
73. Sutton R. D., Benedek T. G., Edwards G. A. — *Arch. intern. Med.*, 1963, vol. 112, nr. 4, p. 594.
74. Wallach S., Henneman Ph. N. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, vol. 171, p. 1 637.
75. Weber G., Bauerjee G., Bronstein S. B. — *J. biol. Chem.*, 1961, vol. 236, p. 3 100.
76. Weill M. A. — *Circulation*, 1962, vol. 25, nr. 4, p. 18.
77. Wilson J. D. — În F. Gross : Protein metabolism, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962, p. 26.
78. Winsor T., Poole J., Trotter D. — *J. clin. Pharm. Ther.*, 1964, vol. 5, nr. 1, p. 12.
79. Zara M., Kirkiacharian B. — *Rev. franç. Endocr. clinic.*, 1962, vol. 3, nr. 3, p. 251.

Scanned with OKEN Scanner

ENZIME NOI ÎN TERAPEUTICĂ

Dr. D. Dobrescu şi dr. M. Manuchian

Printre medicamentele care în ultimii ani au constituit obiectul unor studii experimentale şi clinice, în tendinţa de a introduce în terapeutică substanţe naturale, se numără şi enzimele.

Amintim dintre acestea : pepsina, tripsina, chemotripsina, hialuronidaza, enzimele digestive de substituţie etc.

Enzimele sînt catalizatori biologici, deoarece măresc viteza de reacţie, fără a fi distruse şi fără a intra în compoziţia produşilor finali.

Toate enzimele sînt proteine elaborate de celulele vii, animale sau vegetale. Se cunosc peste 700 de enzime, clasificate, în funcţie de reacţiile pe care le catalizează, în şase grupe :

Oxidoreductaze, enzime care catalizează oxidarea sau reducerea substratului (catalazele, diaforaza, citocromii etc.).

Transferaze, enzime care transferă radicali de la o moleculă la alta (transaminazele, CoA, transferazele, fosforilaza, peroxidaza etc.).

Hidrolaze, enzime care catalizează îndepărtarea sau adiţia apei (tripsina, chemotripsina, fibrinolizina, papaina, colinesterazele etc.).

Liaze, enzime care scindează una sau două molecule simple, CO_2, NH_3, H_2O, dintr-o moleculă complexă (piruvatdecarboxilaze, oxalacet-β-decarboxilaze).

Ligaze, enzime care formează legături fără transfer de grupe (enolaze, carboligaze etc.).

Izomeraze, enzime care catalizează izomerizarea (gluco-6-fosfat-izomeraza, glucopiranozomutarotaza etc.).

Activitatea enzimatică, adică viteza de cataliză a unei enzime, este influenţată de mulţi factori, şi anume, de concentraţia substratului, de pH, de temperatură, prezenţa activatorilor sau inhibitorilor.

Scanned with OKEN Scanner

La începutul reacţiei, cînd substratul este în concentraţie mare, în exces, activitatea enzimatică este direct proporţională cu concentraţia enzimei, apoi, datorită descreşterii concentraţiei substratului şi prezenţei produşilor de descompunere, viteza va descreşte pînă la stabilirea unui echilibru.

Activitatea enzimatică este influenţată de pH, enzimele fiind active numai între anumite limite ale pH-ului. În cele mai multe cazuri există un pH optim, caracteristic enzimei, care depinde, de asemenea şi de temperatură sau alţi factori.

Temperatura poate să inhibeze sau să reducă activitatea enzimatică (în general temperaturile joase) sau, dimpotrivă, activitatea este stimulată proporţional cu creşterea temperaturii, fiind optimă pentru o anumită temperatură, în general cuprinsă între 37 şi 45°. Temperaturi peste 75—80° distrug enzima, practic ireversibil, prin denaturarea structurii proteice.

În sfîrşit, activitatea enzimatică este influenţată de diferiţi activatori sau inhibitori specifici. Numeroase enzime există sub formă de precursori (proenzime), capabili să catalizeze reacţiile specifice în urma acţiunii unor activatori — tisulari, plasmatici, urinari etc. — aşa-numite kinaze, coenzime complexe sau ioni metalici.

În sens negativ, activitatea enzimatică este influenţată de inhibitori naturali sau sintetici.

Deşi se cunosc numeroase enzime, în medicină sînt utilizate relativ puţine, întrucît obţinerea unor produşi puri, lipsiţi de antigenitate, pe cît posibil obţinuţi în stare cristalizată, este grevată de dificultăţi serioase. Purificarea este o problemă deschisă, mai ales pentru produşii destinaţi administrării parenterale. Rezolvarea procedeelor de preparare şi purificare, stabilirea unor indicaţii terapeutice precise pe baza studiilor experimentale şi clinice vor creşte numărul enzimelor utilizate în terapeutică.

În ţara noastră numeroşi autori au întreprins studii sistematice în acest domeniu relativ nou al terapeuticii.

Un studiu mai amplu asupra unor enzime utilizate curent în terapeutică (tripsină, chemotripsină, hialuronidază etc.) a fost publicat, în 1960, de către Brauner (1).

În lucrarea de faţă ne propunem să prezentăm cîteva enzime sau inhibitori enzimatici, utilizaţi relativ recent în terapeutică şi care prezintă un interes deosebit, şi anume : lizozimul, enzimele fibrinolitice — fibrinolizina şi urokinaza, hepatocatalaza şi o coenzimă — coenzima A ; dintre inhibitori, prezentăm inhibitorul kalicreinei — inhibitorul Frey, izolat din parotidă, şi inhibitorul Kunitz, izolat din pancreas, al tripsinei, chemotripsinei, fibrinolizinei etc.

LIZOZIMUL

Lizozimul este un produs foarte răspîndit în natură. Se găseşte în mucusul nazal, salivă, serul sanguin, în diferite ţesuturi ale vertebratelor şi nevertebratelor, în cantitate mare în ovalbumină, în plante. S-a descoperit existenţa unui lizozim bacterian.

Scanned with OKEN Scanner

Lizozimul a fost izolat de Fleming din mucusul nazal şi prezentat ca un produs remarcabil care se găseşte în ţesuturi şi secreţii.

Sursa industrială de lizozim o reprezintă albuşul de ou.

Lizozimul este o proteină bazică, constituită dintr-un lanţ polipeptidic de 129 de molecule de aminoacizi, a cărei caracteristică o formează conţinutul ridicat în arginină, acid aspartic şi triptofan, urmele de tirozină şi absenţa cisteinei. Este omogenă cromatografic, avînd greutatea moleculară, la pH = 5,4, de 14 400 (3). Cu acizii anorganici formează săruri. Cea mai utilizată sare este clorhidratul, substanţă cristalizată în dodecaedri rombici, stabilă la temperatura ambiantă. Lizozimul este slubil în apă şi în alcool diluat, dar insolubil în solvenţi organici (cloroform, eter, acetonă, cu care precipită, dar nu-l inactivează).

Soluţiile apoase sînt mai puţin stabile, modificările fizico-chimice ale produsului fiind dependente de pH-ul soluţiei. La un pH acid (4,3—6) rezistă chiar la 100°, timp de 3 minute, degradîndu-se repede în soluţii cu un pH alcalin.

Ureea, hexametilentetramina, gelatina, ca şi soluţiile de dextrină, maltoză, zaharoză nu modifică stabilitatea soluţiilor de lizozim şi nici activitatea lor.

Sărurile de metale grele (sulfatul de cupru), inhibează activitatea enzimatică.

Se cunosc diferite substanţe cu structură chimică apropiată şi activitate asemănătoare, diferiţi lizozimi.

Din punctul de vedere al activităţii, cele mai active produse sînt cele din albuşul de ou, splină de iepure, plămîn de găină; cele mai puţin active sînt produsele din splina de cîine, din latexul de *papaya* sau cele obţinute de la *B. subtilis*.

Lizozimul este o mucopolizaharidază care transformă mucopolizaharidele insolubile ale membranei bacteriene în mucopeptide solubile. Acest fapt explică de ce lizozimul este activ faţă de bacteriile gram-pozitive. Germenii gram-negativi nu sînt atacaţi în general de enzimă, dar sub acţiunea sa se produc modificări ale membranei bacteriene, cu urmări negative asupra activităţii şi dezvoltării germenilor. Cercetări recente arată că substanţa posedă activitate antivirală. Este deci un produs cu activitate antibacteriană şi antivirală, întărind procesele de apărare ale organismului, acolo unde acesta este expus agresiunii mediului ambiant.

Lizozimul este practic lipsit de toxicitate; cîinele, iepurele, cobaiul, şobolanul şi şoarecele suportă, fără să prezinte vreo tulburare, doze de 150 mg/kilocorp, pe cale intravenoasă, şi de 200 mg/kilocorp, intramuscular; şobolanul şi şoarecele suportă administrări *per os* în doze de pînă la 1 g/kilocorp. Toxicitatea cronică este, de asemenea, mică; dozele de 100 mg/kilocorp la cobai şi iepure şi 300 mg/kilocorp la şobolan, administrate intraperitoneal, timp de 20 de zile, nu au produs fenomene toxice. Doze de 100 mg (1 g/kilocorp) administrate zilnic, timp de 3 luni, la şobolanii cu greutate de 100 g, nu au produs tulburări evidente şi nici nu au influenţat dezvoltarea animalelor. Ingestia de doze mici, 300 μg/zi, timp de un an, nu a produs la şobolan fenomene toxice prin efecte cumulative. La om, doze de 300 mg, administrate zilnic pe cale orală, timp de 8 zile, nu au provocat vreo tulburare (2). Este bine suportat (5) în administrare parenterală (intravenoasă sau intramusculară), în doze de 300 mg lizozim liofilizat, în două prize zilnice.

Produsul se concentrează electiv în anumite organe sau ţesuturi.

La şobolani cu tomoare Jensen s-a izolat din rinichi o substanţă care, cristalizată, a fost identificată ca fiind lizozimul. La animalele tumorizate, cantitatea este de 20—70 de ori mai mare decît la cele normale, creşterea fiind proporţională cu mărimea tumorii.

Concentraţia de lizozim este crescută în sucul gastric al bolnavilor ulceroşi. Cu privire la semnificaţia prezenţei sale la acest nivel, părerile autorilor diferă. După unii autori, lizozimul ar fi incriminat în patogenia bolii; după alţii, prezenţa sa ar trebui considerată ca un efect secundar al procesului morbid, acţionînd ca antimicrobian şi antiflogistic.

Scanned with OKEN Scanner

Lizozimul intervine în procesele de coagulare, prin activitatea sa antiheparinică. În experienţe pe căţei nou-născuţi s-a constatat că, în primele zile de viaţă, lizozimul apare în saliva acestora, transmis o dată cu laptele matern, putînd fi considerat ca un factor de imunitate naturală ; animalele încep să-l producă în jurul vîrstei de 2 luni, probabil ca urmare a dezvoltării glandelor salivare şi inervaţiei lor.

Cercetîndu-se activitatea antimicrobiană a secreţiei salivare la diferite vîrste (1), se observă că activitatea scade ca urmare, fie a scăderii cantităţii de lizozim la vîrstele înaintate, fie ca urmare a producerii unor inhibitori de tip acid hialuronic, secretaţi sau excretaţi la nivelul cavităţii bucale, în cursul unor modificări metabolice generale, corespunzătoare vîrstei.

Lizozimul este indicat în profilaxia infecţiilor virale. Rezultatele cele mai bune se obţin în tratamentul herpesului, al parotiditei epidemice, al variolei. Se recomandă doza zilnică de 200—300 mg, administrată între mese. Rezultate bune s-au obţinut şi în tratamentul formelor dureroase de zona Zoster. Alţi autori au obţinut rezultate bune administrînd lizozim în limforeticuloza benignă de inoculare.

S-a descris utilizarea lizozimului în tratamentul durerilor provocate de unele tipuri de tumori. După administrarea parenterală a substanţei (1—2 injecţii zilnice), s-a observat potenţarea efectului analgeticelor cunoscute. Mai importantă este observaţia care demonstrează efectul protector al lizozimului asupra leucocitelor, în cursul tratamentului simultan al neoplasmelor cu citostatice şi roentgenterapie.

De asemenea, lizozimul este utilizat în hipertrofia de timus. Tratamentele precedente instituite în această afecţiune (roentgenterapie, hormonii corticoizi) nu au dat rezultatele scontate, în timp ce administrarea zilnică de lizozim, în doză de 30—60 mg/kilocorp, produce o reducere importantă a hipertrofiei timice şi dispariţia fenomenelor de dispnee, cianoză şi tiraj, care însoţesc această afecţiune.

Administrarea lizozimului în astm, asociat la terapeutica antiastmatică obişnuită, este indicată pentru efectul antiinfecţios care scuteşte bolnavul de o medicaţie suplimentară antibiotică, care, frecvent, poate produce sensibilizări.

Pentru efectul său amtiheparinic, demonstrat *in vitro* şi *in vivo* pe cîini, lizozimul este utilizat ca hemostatic. Este indicat, de asemenea, în hemofilie, în sindroamele trombocitopenice, în hemoptizii, în unele forme de tuberculoză. Acţiunea antiheparinică este pusă în legătură cu activitatea antimucazică.

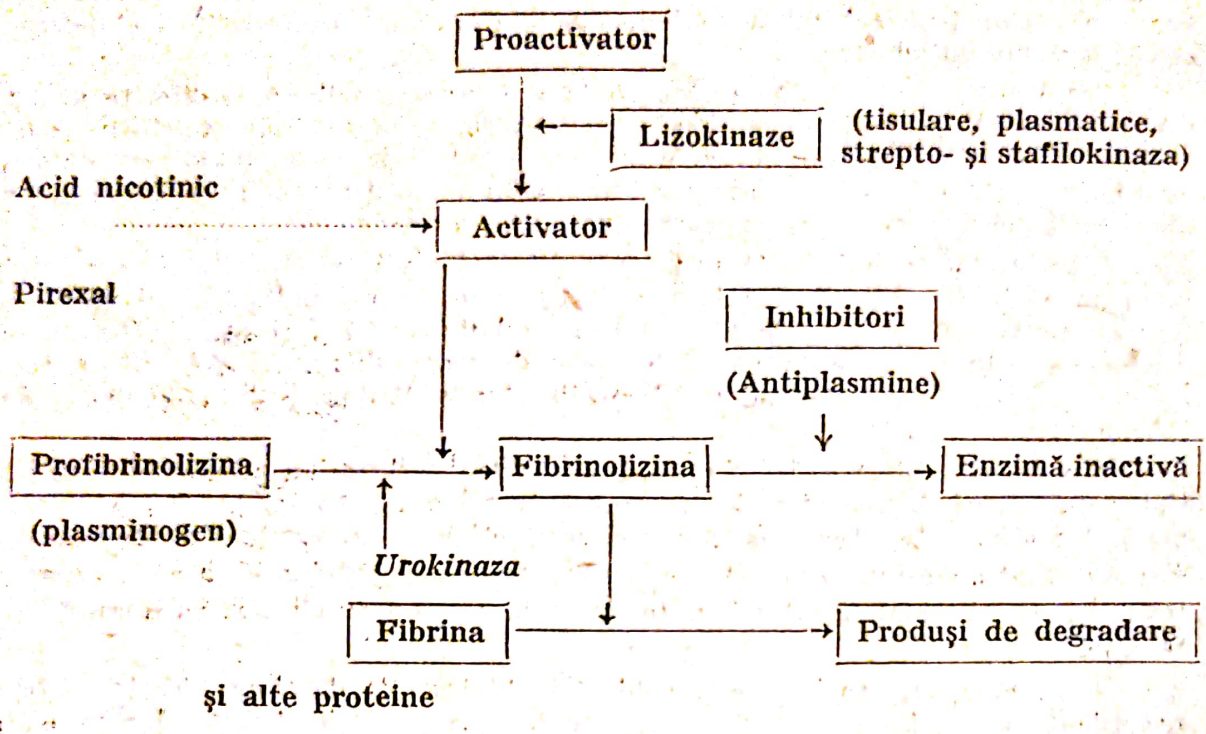
Lizozimul a mai fost recomandat în tratamentul cervicopatiilor uterine inflamatoare, efectul fiind pozitiv după aplicaţii locale ; pe cale parenterală, efectul său este mai puţin remarcabil (4).

FIBRINOLIZINA

În plasma mamiferelor se găseşte, în mod normal, un precursor al unei enzime care poate provoca, *in vitro* sau *in vivo*, liza cheagurilor de fibrină. Acest precursor, profibrinolizina sau plasminogenul — o globulină — este transformat în fibrinolizină sau plasmină, în prezenţa unor activatori plasmatici, tisulari, urinari, bacterieni (streptokinaza, stafilokinaza) sau prin autocataliză.

Scanned with OKEN Scanner

Tot complexul de factori care intervin în mecanismul fibrinolizei constituie sistemul fibrinolitic.



Schema sistemului fibrinolitic (după Salmon, modificată).

Sub acţiunea fibrinolizinei, fibrina este degradată în fragmente multiple. După o degradare de 7 ore se obţin 5 constituenţi, care au fost izolaţi cromatografic. Unul dintre produşi, reprezentînd 50% din totalul constituenţilor, cu o mobilitate electroforetică situată între β- şi γ-globulinele serului uman şi cu greutatea moleculară de aproximativ 90 000, termolabil, prezintă un interes deosebit, fiind fracţiunea care împiedică polimerizarea produşilor de degradare.

Transformarea profibrinolizinei în fibrinolizină este influenţată de diferiţi activatori tisulari, denumiţi plasminogenaze sau fibrinolizinaze, a căror activitate diferă în funcţie de organ (prostata, peretele vaselor etc.).

Pe de altă parte, substanţe ca acidul nicotinic şi Pirexalul (lipopolizaharid extras din *Salmonella abortus equi*, utilizat în tratamentul retinopatiilor), care nu au acţiune *in vitro*, intervin pe cale indirectă, probabil prin acţiune asupra centrilor nervoşi; s-a pus astfel în evidenţă faptul că activitatea fibrinolitică creşte la bolnavii cu arteriopatii, prin administrare de acid nicotinic (5). Alţi produşi acţionează atît *in vitro* cît şi *in vivo* (streptokinaza acţionează asupra proactivatorului, fiind deci o lizokinază; urokinaza acţionează asupra profibrinolizinei).

Sub influenţa acestor produşi activatorul fibrinolitic produce o desfacere (sciziune) a unor legături peptidice ale profibrinolizinei, transformînd-o în fibrinolizină.

Fibrinolizina umană (Actase, Trombolizin, Liovac). Este o enzimă proteolitică, cu greutatea moleculară de aproximativ 108 000, activă la un pH neutru, capabilă să hidrolizeze, în afară de fibrină, şi alţi produşi proteici naturali sau sintetici: fibrinogenul, cazeina, gelatina, β-lactoglobulina, hormonii ACTH, STH, glucagonul sau esterii metilici ai tosilargininei sau cei etilici ai tosillizinei (2).

Fibrinolizina se prepară pornind de la profibrinolizina izolată din fracţiunea globulinică a serului sub acţiunea unui activator, în mod obişnuit streptokinaza sau urokinaza. Produsul obţinut este imediat liofilizat şi se păstrează la rece la o temperatură între 0 şi 10°, timp de mai multe luni.

Cercetările *in vitro* se bazează pe determinarea cantităţii de produs, capabilă să producă liza unui cheag standard, în greutate de 5 mg, în condiţii standard de T°, pH, concentraţie, în timp de 10 minute.

In vivo s-au cercetat condiţiile în care se produce liza trombilor coronarieni care au determinat, la cîini sau la iepuri, infarct miocardic. În numeroase experienţe s-a demonstrat că liza trombilor coronarieni se produce între 4 şi 8 ore, viteza lizei fiind egală cu cea găsită la nivelul cheagurilor venoase şi arteriale periferice (6).

În cercetări ulterioare (5), s-a observat că perfuzia cu doze mari de amestec de activator de profibrinolizină şi fibrinolizină determină proteoliză şi fibrinoliză marcată, însoţite de descreşterea, în serul total, a colesterolului şi a fosfolipidelor. Perfuzia cu profibrinolizină nu influenţează însă conţinutul lipidic al serului la animalele cu lipemie alimentară, în timp ce perfuzia de streptokinază şi fibrinolizină produce efectul menţionat.

Corelată cu cercetările altor autori care arată că activitatea fibrinolitică spontană a subiectului normal este inhibată, *in vitro*, de o masă cu grăsimi de origine animală, se poate conchide că inhibitorii fibrinolitici specifici se găsesc în fracţiunea β a lipoproteinelor plasmatice.

Mecanismul de acţiune se presupune că ar consta din adsorbţia, în cantităţi mari, a fibrinolizinei pe cheagul de fibrină, în timp ce antifibrinolizinele sînt adsorbite în cantitate mică. În acest fel, difuzînd în cheag activatorul produce dizolvarea sa pe cale endogenă; inhibitorii în cantitate mică la nivelul cheagului nu pot să împiedice fibrinoliza, dar împiedică, în schimb, degradarea altor produşi proteici din ser.

Experimental, s-a demonstrat că, pentru a obţine un efect terapeutic, fibrinolizina trebuie injectată în cantitate relativ mare şi cît mai aproape de leziune. Trebuie amintit însă că un conţinut ridicat de fibrinolizină liberă în torentul circulator poate să declanşeze o hipocoagulabilitate severă, prin distrugerea unor factori ai coagulării (proaccelerina, factorul antihemofilic etc.).

Fribinolizina a fost propusă pentru utilizare clinică, în calitate de adjuvant al tratamentului flebotrombozei, tromboflebitei şi emboliei pulmonare sau al altor tulburări tromboembolice: tromboze ale arterei centrale a retinei, tromboze carotidiene, infarct miocardic; în primul rînd beneficiază de această indicaţie afecţiunile tromboembolice arteriale ale membrelor. Se ştie că chirurgia vasculară are capacitatea de a îndepărta obstacolele situate pe marile trunchiuri arteriale, dacă se intervine în timp util (6—7 ore după accident). Intervenţia tardivă sau obstacolele localizate pe vase mici fac inutil actul chirurgical. În aceste cazuri este indicat, în schimb, tratamentul medical (4, 7).

Instituirea şi supravegherea unui tratament medical cu fibrinolizină necesită următoarele examene: angiografia, testul de sensibilitate la enzimă, conţinutul în fibrinogen şi în profibrinolizină al sîngelui, timpul Quick, timpul de liză al cheagului, trombelastografia, pletismografia. Înainte de instituirea trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentului, este necesară localizarea precisă a obstacolului vascular; grafiile repetate vor da, ulterior, indicații și asupra eficacității tratamentului. Tratamentul, a cărui durată minimă va fi de 48 de ore, trebuie să fie urmat de administrare de heparină și apoi de anticoagulante indirecte.

Preparatele de fibrinolizină purificate nu produc decît foarte rar efecte secundare. Acestea se manifestă prin stare de rău general, febră, care nu depășește cu 1 — 2° temperaturile anterioare, însoțită sau nu de frisoane, greață, vomismente, proteinurie trecătoare, modificări ale ECG, scăderea tensiunii arteriale, efecte care dispar ușor după întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială durează, se ridică problema unei hemoragii. În general, hemoragiile apar în cursul unor tratamente prelungite, mai ales la hepatici, deoarece fibrinolizina acționează și asupra unor factori ai coagulării (proconvertina, proaccelerina etc.), pe care îi poate liza. De asemenea, sînt de așteptat hemoragii la bolnavii cu ulcerații sau cu leziuni recente. În aceste cazuri se întrerupe tratamentul cu fibrinolizină sau se administrează transfuzii de plasmă sau sînge, în unele cazuri intervenindu-se cu inhibitori de fibrinolizină.

Fibrinolizina poate declanșa un răspuns alergic (erupții urticariene, edeme laringiene) la bolnavii care au primit anterior serii de tratamente. S-au mai semnalat tulburări psihice trecătoare, datorite, probabil, resorbției de polipeptide de la nivelul leziunii. În tratamente intense se pot produce hematurii, dar acestea sînt de scurtă durată, fără urmări.

Trebuie menționate unele contraindicații absolute ale tratamentului cu fibrinolizină: hemoragia acută, sensibilitatea la agentul terapeutic și intervențiile chirurgicale profunde, datînd de mai puțin de 4 zile. În acest ultim caz se poate declanșa o hemoragie masivă după administrarea fibrinolizinei.

Fibrinolizina se administrează în perfuzii intravenoase sau intraarteriale, în doze de 400 000 — 6 000 000 u.[1]. Cînd se utilizează doze masive, este necesar să se determine, periodic, fibrinogenemia, care nu trebuie să scadă sub 0,5 — 1 %.

Eficiența tratamentului este mai ridicată (70 %) în cazuri de embolii, decît în cazuri de tromboze arteriale (27 % repermeabilizare completă și 20 % rezultate parțiale).

Cele mai bune rezultate se obțin în cazurile în care tratamentul cu fibrinolizină se instituie între 6 și 12 ore de la declanșarea accidentului.

Dacă concomitent se administrează anticoagulante, se va evita utilizarea unor doze mari de fibrinolizină.

Preparatele de fibrinolizină sînt prezentate în flacoane care conțin 50 000 u. Preparatele Lyovac Merck, Actase Cilag sînt condiționate în flacoane de 100 ml, avînd 50 000 u. fibrinolizină, activată prin streptokinază purificată, liofilizată.

La utilizare se dizolvă conținutul flaconului în 10 — 25 ml apă distilată sterilă sau în soluție de glucoză 5 %, apoi se diluează pînă la 250 ml cu soluție de glucoză 5 %.

---

[1] Există mai multe definiții pentru unitatea de fibrinolizină:

— o unitate de fibrinolizină este cantitatea de preparat standard care poate schimba turbiditatea cheagului de fibrinogen-trombină (sub formă de suspensie) cu 50 %, în decurs de 10 minute;

— o unitate de fibrinolizină corespunde activității enzimatice care determină, în decurs de 30 de minute, la pH = 7,2 și la temperatura de 37°, liza a 1 ml cheag standard de fibrină de 1,25 g %;

— o unitate de fibrinolizină (MSD) este cantitatea care determină liza unui cheag standard în greutate de 5 mg, în condiții standard de temperatură, pH, concentrație, în decurs de 10 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzia se administrează în ritm de 50 000 — 100 000 u./oră, intravenos, timp de 1 — 6 ore, deci 50 000 — 60 000 u./zi. Un nou tratament după 7 zile poate produce şoc alergic.

UROKINAZA

Primele cercetări cu privire la activatorul urinar datează din 1885, cînd a fost pusă în evidenţă o substanţă cu efecte litice asupra fibrinei. În 1907, s-a precizat că este vorba de o enzimă care poate liza cazeina. În 1948, din urinile recoltate de la bolnavi cu activitate fibrinolitică a singelui crescută, s-a izolat un factor de origine proteică, nedializabil, cu activitate litică, la un pH neutru asupra fibrinogenului, fibrinei, cazeinei etc. Ulterior, s-a precizat că este vorba de o kinază capabilă să activeze plasminogenul (1).

Urokinaza este o enzimă, un produs fiziologic prezent în urina normală. Este un activator al sistemului profibrinolizină-fibrinolizină, care conferă mediului în care se găseşte proprietatea de a liza cheagurile de fibrină. S-a sugerat că urokinaza ar asigura permeabilitatea tractului urinar, prin lizarea cheagurilor de fibrină care s-ar putea forma la acest nivel. Urokinaza este o enzimă proteolitică care activează plasminogenul printr-un mecanism direct, probabil prin desfacerea legăturilor de lizină şi arginină.

Este o proteină incoloră, cu un mare grad de stabilitate la un pH alcalin. Se găseşte în cantităţi însemnate în urina normală, la 78 % din indivizii normali excreţia de urokinază fiind de 300 — 900 u. în 24 de ore. Concentraţia de urokinază este asemănătoare în urina de mascul şi cea de femelă.

Cantitatea de urokinază eliminată este independentă de vîrstă, sex şi volum urinar la omul normal; apar însă modificări în unele afecţiuni: creşte după infarct miocardic, într-o criză de insuficienţă coronariană sau diminuează la neoplazici, ca şi în insuficienţa cardiacă şi uremie (3).

După unii autori (7), ar fi un produs de excreţie a activatorului sanguin, după alţii, nu numai un simplu produs de excreţie, ci ar fi format la nivelul rinichiului, intervenind în rapida rezoluţie a cheagurilor de sînge şi fibrină de pe căile urinare.

La cîinii supuşi iradierii totale se observă că activitatea fibrinolitică a urinii (probabil a urokinazei) creşte rapid cu 4 — 5 zile înainte de moarte (la cei la care cauza morţii a fost hemoragia pulmonară); la animalele care au supravieţuit, se observă revenirea la valori normale a urokinazei, cu creşterea concomitentă a plasminogenului sanguin (8).

Urokinaza purificată pentru scopuri clinice a fost obţinută în 1957. Astăzi se utilizează produşi cu un înalt grad de puritate preparaţi, în principiu, prin precipitarea cu acetonă — la un pH de 4,5 — a urokinazei din urină şi purificarea ulterioară, pentru obţinerea fracţiunii active. Preparatul se prezintă sub formă de paiete albe-gălbui, solubile în soluţie de clorură de sodiu 9‰ (8).

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea produsului a fost cercetată *in vitro* și *in vivo*. *In vitro*, în testul pe plăci de fibrină, preparatul este un puternic activator al plasminogenului (profibrinolizinei). De asemenea, pe cheaguri marcate cu I^{131} s-a pus în evidență o importantă activitate litică a urokinazei, în concentrații de 5 u./ml. Cercetarea pe produși sintetici, esterul metilic al tosilargininei sau esterul etilic al tosillizinei, arată că urokinaza are o puternică activitate esterolitică, concentrația optimă necesară fiind de 200 u./ml sau 1 mg de urokinază produce liza a 161 μmol de ester metilic al tosilargininei în 30 de minute (7).

Activitatea urokinazei este inhibată *in vitro*, dacă se adaugă fibrinei ser sau plasmă. Existența unui inhibitor s-a pus în evidență și *in vivo*. Prin studii electroforetice s-a arătat că activitatea inhibitorului s-ar situa în zona α_1- și α_2-globulinelor de pe electroforegramă. De asemenea, se precizează că activitatea inhibitorului este blocată la pH = 2 (7).

Activitatea urokinazei este modificată de diferiți compuși, cei mai activi dintre derivații cu efecte stimulatoare fiind etiluretanul, metiluretanul și etiltiouree a.

Excreția de urokinază, exprimată în unități, este în medie de 9,34, în mod normal (valorile-limită fiind 5 — 7 și 22,9 u.), în timp ce la neoplazici valorile medii sînt de 6,9 u./oră. Cantitatea de urokinază scade la bolnavii cu evoluție rapid letală, revenind la valori medii normale la cei operați (6).

Liza terapeutică a fibrinei poate fi realizată, intravascular, pe două căi: prin administrare de fibrinolizină sau prin utilizarea unui activator al profibrinolizinei (streptokinază sau urokinază).

Ajungînd la tromb, activatorul transformă profibrinolizina (profibrinolizina endogenă sau plasminogenul intrinsec al cheagului); fibrinolizina astfel eliberată se fixează pe substratul specific, fibrina, pe care îl lizează (4).

Preparatele de urokinază se administrează intravenos, diluate în soluții de clorură de sodiu, concomitent cu derivați cortizonici. Urokinaza se administrează în perfuzie, în doze de 40 000 u./oră, timp de 3 — 4 ore, utilizîndu-se, în mod obișnuit, cel mult 250 000 u. pentru a produce liza totală a cheagurilor în 3 ore, deși pe baza testelor de sensibilitate la urokinază, în raport cu volumul plasmatic de aproximativ 3 l, ar fi fost necesare, pentru început, 600 000 u. urokinază (5). Cele mai bune rezultate se obțin în tratamentul unor trombi formați la nivelul arterelor mari (iliace etc.), deoarece enzima poate fi administrată în apropierea obstacolului cu ajutorul unui cateter de polietilenă și, de asemenea, scade riscul declanșării unei stări proteolitice generale (2).

Streptokinazei i se preferă, ca activator al profibrinolizinei, urokinaza, deoarece steptokinaza este antigenică și în organism există diferite proporții de anticorpi.

Nu s-au observat efecte secundare în cursul perfuziilor de urokinază, modificări ale temperaturii, pulsului etc.

Preparatul comercial de urokinază umană (Urokinaze Leo), substanță fibrinolitică, prezentă în urina normală, nu este însă o proteină omogenă, deoarece mai conține o componentă cu efecte coagulante. Prin purificări ulterioare, preparatul va putea deveni un important agent terapeutic.

HEPATOCATALAZA

Încă din 1834, Thenard a descoperit faptul că numeroase țesuturi din organism au posibilitatea de a descompune peroxidul de hidrogen în oxigen și apă. Enzima respectivă — catalaza — a fost izolată în 1892 de Jacobson.

Scanned with OKEN Scanner

Catalaza se găseşte în aproape toate celulele organismelor animale şi vegetale, atingînd concentraţii mai mari în sînge (hemocatalaza) şi ficat (hepatocatalaza).

Catalaza face parte dintre oxidoreductaze. La animalele superioare au fost descrise mai multe catalaze, structural diferite, toate fiind însă derivaţi heminici, caracterizate mai ales prin diferenţe în răspunsul lor la agenţi fizico-chimici sau alteraţii patologice. Ele catalizează reacţiile de transfer al oxigenului unui peroxid pe un alt substrat, descompunînd peroxidul de hidrogen produs în organism nu numai în condiţii patologice (iradieri, frig etc.), ci şi în cursul a numeroase procese metabolice normale (autooxidări prin compuşi sulfhidrilici, glucozooxidări etc.). Catalazele intervin, de asemenea, în procese de hidroxilare. Datorită fierului pe care îl conţin, catalazele reacţionează, probabil prin reacţii în doi timpi, cu diferite molecule, printre care peroxidul de hidrogen. Într-un prim timp are loc reacţia de formare a unui complex puternic reactiv :

$$\text{Catalază} + H_2O_2 \dashrightarrow \text{Catalază}.H_2O_2$$

În al doilea timp acest complex reacţionează cu o nouă moleculă de peroxid de hidrogen, eliberînd oxigen :

$$\text{Catalază}.H_2O_2 + H_2O_2 \dashrightarrow 2\,H_2O + O_2 + \text{Catalază}$$

Catalaza formată poate reacţiona imediat cu alte molecule. O moleculă de catalază descompune, într-o secundă, circa cinci milioane de molecule de peroxid de hidrogen.

Complexul reacţionează şi cu alţi corpi ca alcoolul etilic, acidul formic, transferînd oxigen şi regenerînd catalaza. Alteori, reacţiile sînt mai complicate, complexul de mai sus dînd, cu fericianuri, acid ascorbic etc., complexe de ordinul doi, care pot declanşa reacţii peroxidazice cu fenol, hidroxilamină etc. sau, mai departe, complexe de ordinul trei.

Dintre catalaze s-a izolat şi s-a studiat în ultimii ani hepatocatalaza. Ea a fost obţinută sub formă cristalizată din ficatul de bovidee tinere. Pentru stabilizare se adaugă un dizaharid.

Hepatocatalaza are o greutate moleculară de 248 000. Este formată dintr-o proteină cu 18 aminoacizi şi un grup prostetic, derivat heminic, o protoporfirină IX, cu fier feric. Legătura dintre porfirină şi proteină se realizează între azotul imidazolic al histidinei şi fier. Cristalizează în prisme hexagonale. Titrarea hepatocatalazei se face în unităţi Pevya, o unitate fiind considerată cantitatea de enzimă care descompune 10 mg peroxid de hidrogen/min.

Pornind de la creşterea excreţiei urinare a creatinei, acidului uric şi 17-hidrocorticoizilor (7), provocată la cobai de către lipoxidază, s-a constatat antagonizarea acestor efecte, în urma

administrării concomitente de hepatocatalază. Mai mult, hepatocatalaza singură poate diminua eliminarea corpilor menționați, ca și uricemia.

La cobai, hepatocatalaza administrată intraperitoneal, în doza de 2 000 u./kilocorp, scade colesterolemia normală cu aproximativ 50 % în prima zi, scăderea menținîndu-se în următoarele trei zile. La iepuri cu hipercolesterolemie provocată prin administrare de *Tween 80*, se constată, de asemenea, reducerea la jumătate a colesterolului sanguin, prin administrarea concomitentă a 1 000 u. hepatocatalază.

La cobai și la șobolan, hepatocatalaza scade eliminarea de 17-hidroxicorticoizi, inhibînd, probabil, producerea de corticosteroizi. De asemenea, diminuează capacitatea animalelor de adaptare la testul la rece sau la șoc și mărește producția endogenă de ACTH.

Producînd la șobolani granuloame experimentale prin bureți de polivinil, se constată că, spre deosebire de martori, reacția fibroblastică este mult diminuată după hepatocatalază. Nu se mai găsesc lipide birefringente și produși sudanofili intracelulari; cu alte cuvinte, pe acest model experimental, se observă o influențare a neoformării de țesut conjunctiv, atît histologic, cît și chimic.

Alte cercetări au arătat o potențare a activității opiaceelor (5 000 u./kilocorp potențează analgezia metadonei) — deși hepatocatalaza singură nu are acțiune analgetică. De asemenea s-a constatat o diminuare cu circa 25 % a toxicității strofantinei.

Toxicitatea hepatocatalazei este foarte mică. Chiar 50 000 u./kilocorp, administrate intravenos la șoarece, șobolan, iepure, cîine sau pisică, nu au produs alterări ale stării generale. Administrată cronic la șobolani, în doza de 5 000 — 20 000 u./kilocorp, intramuscular/zi, timp de două luni, în perioada de creștere, nu a produs nici o modificare în curba creșterii și nici o leziune anatomopatologică.

Cercetările farmacologice au determinat pe unii autori spanioli și francezi să urmărească efectele hepatocatalazei în primul rînd în tratamentul hipercolesterolemiilor aterosclerotice. Teoretic, hepatocatalaza poate influența formarea ateromului și creșterea colesterolului pe mai multe căi. Cercetările au arătat (5) că sinteza colesterolului nu se produce dacă nu se formează oxigenul peroxidic, acesta fiind necesar în trecerea succesivă a scvalenului către lanosterol, zimosterol etc. În condiții de producere masivă de peroxizi, ca în cazul iradierilor, se formează plăci de aterom. De altfel, după cum arată unii autori (6), în depozitele ateromatoase se găsesc pigment ceroid și lipoperoxizi ai acizilor grași nesaturați, derivați peroxidici tipici. În aterom, în zona subendotelială, se remarcă formarea excesivă de fibre de colagen. Formarea de colagen este posibilă prin dezvoltarea din prolină și lizină a hidroxiprolinei și hidroxilizinei, sub influența și acțiunea peroxizilor de hidrogen. În sfîrșit, tot în aterom se produce fixarea de calciu, care are loc numai în prezența colagenului pe cale de formare, sub forma de cristale de hidroxil-apatit, ceea ce determină structura sa cristalină prin grupări oxidrilice.

Alți autori constată, la 50 % din cazurile tratate, o scădere a colesterolului, lipidelor totale și β-lipoproteinelor. Ei au administrat în prima săptămînă cîte trei injecții a 25 000 u. (doză care provoacă reacții dureroase la locul de administrare), după care au continuat administrarea de trei ori pe săptămînă, a cîte 10 000 u. Tratamentul a durat 4 — 5 săptămîni. Scăderea lipidelor sanguine a fost cu atît mai marcată, susțin autorii, cu cît cifra inițială a fost mai ridicată. Și alți autori comunică rezultate pozitive. Administrînd cîte 10 000 u., intramuscular, la interval de 2 zile, timp de două săptămîni, au constatat la 5 bolnavi cu hipercolesterolemii o scădere netă a valorilor lipidice, mai ales după acest tratament. Toleranța locală și generală este bună la doza de 10 000 u.

Scanned with OKEN Scanner

Pornind de la constatarea farmacodinamică a diminuării uricemiei și acidului uric urinar sub influența hepatocatalazei, s-au cercetat (1) efectele sale la gutoși. S-a observat că scăderea uricemiei se obține în 24 de ore după administrarea enzimei, iar activitatea sa maximă apare la 10 — 15 zile de la instituirea tratamentului. Fenomenele clinice se amendează după 15 — 20 de zile, în sensul că durerile și fluxiunile articulare diminuează, bolnavul poate executa mișcări cu mai multă ușurință etc. În 2 cazuri de colici renale prin calculi de acest gen, s-a observat dispariția colicilor.

Aceiași autori au tratat alte 14 cazuri, administrînd cîte 10 000 u./zi, în unele cazuri zilnic, apoi la 2 zile sau numai de 2 ori pe săptămînă, timp de 3 — 6 luni. Nu s-au semnalat accidente sau tulburări secundare. Mecanismul de acțiune ar consta, după acești autori, în inhibarea sintezei de noi precursori ai acidului uric (mai ales prin degradarea oxidativă a formiaților), dar și într-o uricoliză directă. În absența sau în cazul insuficienței enzimei s-ar produce acumulare de formiați, care facilitează sinteza de purine și chiar de porfirine.

În alte cercetări s-a urmărit efectul hepatocatalazei în porfirinurii. Se știe că unele substanțe care produc porfirinurii ca fenilhidrazina, sedormidul, sulfamidele etc. au o netă acțiune anticatalazică (3). Hemoglobina pare a fi apărată de descompunere prin peroxizi de către catalază. Cînd, în anemia hemolitică, hemoglobina trece în urină, ea nu se mai află în prezența catalazei (care nu poate trece filtrul glomerular) și este atacată de peroxizi, fiind transformată în mono- și dipiroli. Pe aceste considerente hepatocatalaza este indicată (8) și în tratamentul porfirinuriilor.

COENZIMA A (CoA)

Printre numeroșii biocatalizatori care intervin în desfășurarea reacțiilor biochimice, un loc important îl ocupă coenzimele care au în compoziția lor vitamine.

CoA este un derivat de acid pantotenic și este cunoscută ca un cofactor al reacțiilor de acetilare și al unor reacții care se desfășoară prin activarea unui acid.

CoA se găsește în foarte multe țesuturi animale (ficat, suprarenale, rinichi, creier), în vegetale și în microorganisme, care-i pot face biosinteza, pornind de la acid pantotenic, cisteină și ATP (1).

CoA se poate obține ca un produs secundar în cursul preparării neomicinei din culturile de *Streptomyces fradiae*, ca și din drojdia de bere, prin precipitare cu oxid cupros.

În structura chimică a CoA, confirmată prin sinteză, intră acidul pantotenic, cisteamina (tioetanolamina), adenozina și trei molecule de acid fosforic.

O importanță deosebită în acțiunea CoA o au grupările —SH aparținînd cisteaminei, care, în prezența unor enzime, pot forma tioesteri cu grupările carboxil, legătura (acilmercaptan) fiind puternic energetică (12 400 cal. *per mol*) (2). Datorită marii energii a acestei legături, reactivitatea radicalului legat este crescută, radicalul respectiv devenind apt pentru

a participa la diferite procese de sinteză. Schema generală a reacţiei dintre CoA şi acizi este următoarea :

$$CoA - SH + R - COOH \rightleftharpoons CoA - S - \overset{\overset{O}{\|}}{C} - R + H_2O$$

CoA poate forma acest tip de legături cu diferiţi radicali acili proveniţi din metabolismul lipidelor. Complexul acil-CoA poate ceda apoi gruparea acid unui acceptor.

De exemplu, sub influenţa acetattiokinazei se produce reacţia :

$$ATP + CoA + \text{acetat} \rightleftharpoons \text{acetil} - CoA + AMP + \text{pirofosfat}$$

Acetil-CoA formată este catalizatorul reacţiilor de acetilare, inclusiv al celor care produc detoxifierile.

Se cunosc astăzi foarte multe sisteme enzimatice în care CoA are un rol esenţial. Dintre acestea, amintim : acilazele (enzime care catalizează reacţiile de transfer ale radicalilor acizi : N-acilaze, OH-acilaze, tioforaze, tioltransacetilaze, tiolaze) ; kinazele (coenzima A-tiolkinaza, acetotiokinaza, succinictiokinaza etc.) ; reductaza (β-hidroxibutiricdehidrogenaza) ; aminazele (enzime care catalizează dezaminarea hidrolitică) ; carboxilazele (propionil-CoA-carboxilaza) ; sintetazele (citratsintetaza) ; desmolazele (itaconil-CoA-desmolaza) etc.

CoA are o funcţie esenţială în procesele de detoxifiere prin acetilare, sinteza sărurilor biliare, acetilcolinei (mediator chimic), în metabolismul lipidelor, glucidelor şi chiar al protidelor, biosinteza colesterolului, a hormonilor steroizi, a carotenoizilor, a porfirinei etc.

Degradarea CoA se face sub influenţa mai multor enzime (fosfomonoesteraza, nucleotidpirofosfataza, fosfodiesteraza) care au localizări diferite în organismul animal sau vegetal şi care scindează molecula la niveluri deosebite.

Se cunosc substanţe care acţionează ca inhibitori ai biosintezei CoA. Dintre acestea, acidul feniletilacetic şi acidul difeniletilacetic au fost recomandaţi în tratamentul hipercolesterolemiei (Courtois). Alte substanţe (diclorizobutiratul, N-pantotenil-etanolamina, acidul ω-metil-pantotenic) acţionează ca antagonişti ai acidului pantotenic şi deci ai CoA.

CoA a fost introdusă în terapeutica unor tulburări, în care sînt afectate verigile dependente de acţiunea sa biochimică. Astfel, este recomandată, în coma hepatică endogenă (din hepatita fulminantă, ciroza hepatică terminală, intoxicaţii), ca şi în cea exogenă cu hiperamoniemie (care survine la cirotici cu o bună funcţie hepatică, în urma administrării de diuretice, morfină, barbiturice, în urma infecţiilor, a şocului etc.). S-a pus în evidenţă fie tulburarea descompunerii oxidative a acidului piruvic, cu accentuarea transformării acestuia

Scanned with OKEN Scanner

în butilenglicol, fie tulburarea formării de acid acetic activat. Se ştie, de asemenea, că în diferite afecţiuni hepatice se produc tulburări ale reacţiilor de acetilare dependente de CoA şi scăderea glutationului sanguin care intervine în menţinerea CoA sub formă redusă, capabilă de reacţie.

Corelaţia care se presupune că ar exista între tulburările descompunerii oxidative a acidului piruvic şi scăderea CoA a determinat încercările de utilizare a acestei substanţe în tratamentul comei hepatice (4). Sub influenţa acestui tratament asociat cu acid lipoic şi DPN s-au obţinut revenirea din comă, scăderea acidului piruvic şi a butilenglicolului sanguin, scăderea transaminazei glutamic-oxalacetice şi glutamicpiruvice.

CoA este utilizată în tratamentul bolilor arteriale cronice (arterite, coronarite, acrocianoză, sindrom Raynaud, migrene). În arterite ale membrelor inferioare s-a obţinut (3) stabilizarea leziunilor şi ameliorarea tulburărilor funcţionale. Durerile musculare dispar, uneori, după primele injecţii de CoA, temperatura extremităţilor creşte. Aceste efecte s-ar datora intervenţiei CoA în metabolismul acidului piruvic şi lactic, ultimul fiind încriminat în determinarea durerii musculare. De asemenea, CoA favorizează nutriţia ţesuturilor printr-un efect vasodilatator, prin creşterea aportului de oxigen şi ameliorarea metabolismului muscular, cu degradarea oxidativă a intermediarilor.

Sindromul umoral al aterosclerozei este favorabil influenţat de CoA, datorită efectului său stimulator în sinteza fosfolipidelor, cu împiedicarea dezechilibrului lipidic aterogen, ceea ce are ca rezultat evitarea precipitării colesterolului în arteriole.

CoA a fost administrată în nefroza lipoidică, obţinîndu-se dispariţia edemelor, fără influenţarea bilanţului umoral. În nefritele acute şi cronice s-a descris o acţiune antitoxică a CoA, fără influenţarea ureei sanguine sau cu o scădere a acesteia de cel mult 20 — 30%.

Trebuie menţionat că, în condiţii experimentale, prin crearea unui dezechilibru electrolitic, se pot obţine leziuni renale care nu apar însă la animalele tratate cu CoA.

Nu s-au precizat încă toate indicaţiile terapeutice posibile ale CoA. Utilizarea ei a fost preconizată în coma diabetică şi în diferite boli carenţiale, mai ales în aşa-numitele stări pseudopelagroide, manifestate prin tulburări variate (astenie, tulburări nervoase, dermatoze etc.). De multe ori aceste stări sînt datorite unor afecţiuni cronice (după rezecţii gastrice, enterite cronice, colite cronice, insuficienţe pancreatice etc.) însoţite de tulburări în absorbţia proteinelor şi a vitaminelor, ceea ce duce la o insuficienţă a factorilor enzimatici care intervin în metabolismele intermediare.

CoA a mai fost recomandată în tratamentul unor forme de insuficienţă, cardiacă, datorite tulburărilor proceselor biochimice, în inflamaţii acute, distrugeri tisulare mari etc.

CoA se administrează cel mai frecvent pe cale intravenoasă, în doze care variază după gravitatea afecţiunii între 5 şi 300 mg/zi. Dozele se pot repeta timp de mai multe zile. În cazurile care beneficiază de administrarea CoA, ameliorarea se produce adesea din prima zi, iar indicii biologici se îmbunătăţesc şi după oprirea tratamentului.

SUBSTANŢE ANTIPROTEOLITICE

Enzimele proteolitice sînt larg răspîndite în tot organismul şi au un rol important în metabolism, atît în procesele de asimilaţie, cît şi în cele de dezasimilaţie. Nu mai puţin important este rolul enzimelor proteolitice în unele procese fiziopatolo-

Scanned with OKEN Scanner

gice. Se cunoaşte tabloul adesea dramatic al pancreatitei acute, în care enzimele proteolitice sînt încriminate în mare măsură. De aici se poate deduce utilitatea deosebită a substanţelor care inhibează aceste enzime.

În pancreatita acută, prin extravazarea sucului pancreatic în ţesutul conjunctiv periacinos, datorită mai ales acţiunii enzimelor proteolitice şi mai puţin amilazei şi lipazei, se produce proteoliza, cu eliberarea de aminoacizi şi histamină, vasodilataţie, edem. Tripsina activează deopotrivă tripsinogenul, chemotripsinogenul, elastaza, elastomucoproteinaza, procesul distructiv înaintînd foarte repede.

Reiese deci că, iniţial, pancreatita acută este o boală enzimatică. De aceea, tratamentul de debut nu trebuie să fie chirurgical, ci să recurgă la medicamente care acţionează la diferite niveluri ale lanţului patogenic. Printre acestea sînt indicaţi, în primul rînd, inhibitorii enzimelor proteolitice (inhibitorul Frey, inhibitorul Kunitz), apoi corticoterapia, antihistaminicele, deconectantele sistemului nervos etc.

Inhibitorul Frey. Substanţa activă a preparatului Trasylol este un inhibitor al kalikreinei, care a fost descoperit în anul 1926 de Frey şi Kraut, în sîngele şi organele animalelor.

Kalikreina este o enzimă proteolitică care acţionează asupra kininogenului sanguin, eliberînd kinine, care au efecte asupra circulaţiei. Inhibitorul kalikreinei scade formarea kininei. Această substanţă inhibează deopotrivă şi alte enzime proteolitice ca tripsina, chemotripsina, fibrinolizina. Ea are structura unui polipeptid bazic, cu greutatea moleculară 11 000 — 12 000. În compoziţia sa intră 16 aminoacizi diferiţi, într-un număr total de aproximativ 100. Punctul său izoelectric este între 9 şi 10. A putut fi izolată şi cristalizată în stare pură. Substanţa este rezistentă în mediu acid şi nestabilă în mediu alcalin.

Activitatea inhibitorului kalikreinei se exprimă în unităţi antikalikreină (U.K.I.). O unitate K.I. corespunde la 0,14 γ substanţă pură şi reduce la jumătate activitatea a 2 unităţi de kalikreină după un contact de 2 ore, la un pH=8 şi temperatura camerei sau inactivează 0,8 γ tripsină cristalizată pură.

Concentraţia sanguină a inhibitorului kalikreinei se poate determina prin măsurarea inhibiţiei kalikreinei sau prin aprecierea activităţii antifibrinolitice prin trombelastografie.

Substanţa se concentrează în rinichi şi se elimină prin urină, în cea mai mare parte sub formă inactivă. Din această constatare, cît şi din aceea că ligaturarea vaselor renale duce la întîrzierea scăderii concentraţiei sanguine, se poate trage concluzia că rinichii reprezintă locul principal de metabolizare a inhibitorului kalikreinei. Homogenatul nu metabolizează această substanţă.

La om şi la cîine, după administrarea intravenoasă, activitatea inhibitorului Frey scade la 1/4 — 1/8 în interval de o oră. De aceea, pentru a menţine o concentraţie sanguină activă, este necesară administrarea în perfuzie.

S-a demonstrat acţiunea protectoare a inhibitorului Frey la maimuţe şi la cîini, la care s-a provocat, experimental, o pancreatită acută (3).

Pe baza rezultatelor obţinute experimental, terapia cu inhibitorul Frey a fost extinsă la oameni cu pancreatită acută şi necroza pancreasului, obţinîndu-se rezultate pozitive (mortalitatea variază între 5 şi 37%) (2). Tratamentul trebuie să fie precoce şi să se realizeze o impregnare masivă, continuă şi de durată

Scanned with OKEN Scanner

a organismului cu inhibitori ai proteinazelor. În primele 2 zile se administrează cîte 20 000 — 100 000 u./zi (10 000 — 50 000 u., intravenos dintr-o dată și în continuare, în perfuzie, 10 000 — 50 000 u.). În ziua a treia se administrează 15 000 — 30 000 u. în perfuzie, apoi 10 000 — 25 000 u., ajungîndu-se la 6 000 — 10 000 u., la reluarea alimentației. În total sînt necesare doze de 150 000 — 200 000 u. sau mai mult. Cu acest tratament se obține o ameliorare a simptomelor subiective încă din prima oră, urmată, la intervale de timp diferite, de diminuarea durerii, încălzirea extremităților, redresarea tensiunii arteriale, normalizarea amilazemiei și a numărului leucocitelor.

În pancreatita cronică nu s-a ajuns încă la rezultate clare prin utilizarea inhibitorului Frey. În schimb, substanța este indicată în scop profilactic în operațiile pe abdomenul superior, atît pentru prevenirea unor complicații pancreatice, cît și pentru protecția organelor vecine.

S-a descris (5) efectul favorabil al inhibitorului Frey în tratamentul fistulei pancreatice rebele, de origine traumatică. Preparatul a fost introdus local, în fistulă, în doză de 10 000 u./zi, dizolvat în 20 ml ser fiziologic. Concomitent, s-au injectat, intravenos, cîte 15 000 u./zi, timp de 6 zile, dizolvate în 250 ml ser glucozat.

S-au obținut rezultate pozitive prin administrarea inhibitorului Frey în parotidite acute nespecifice.

Trasylolul este bine suportat, avînd o toxicitate acută și cronică foarte mică. D.L.50, intravenos, la șoarece este de 2,5 milioane u./kilocorp.

Nu se cunosc contraindicații ale preparatului.

După administrarea intravenoasă repetată pot apărea reacții tromboflebitice. Rareori se pot constata reacții alergice de forme și gravitate diferite. Pentru prevenirea acestor reacții este necesară efectuarea probei cutanate de sensibilitate individuală.

Trebuie remarcat că tratamentul cu inhibitorul Frey nu împiedică efectuarea testelor necesare diagnosticului diferențial al pancreatitei acute.

Inhibitorul Kunitz. Un alt inhibitor al peptidazelor este substanța izolată de Kunitz din pancreasul mamiferelor și comercializată sub numele de Iniprol (6).

Inhibitorul Kunitz este un polipeptid care a putut fi obținut cristalizat și are o greutate moleculară de 9 000. Inhibează tripsina, α-chemotripsina și fibrinolizina.

Acțiunea sa antipeptidazică se exprimă în unități inhibitoare de peptidaze (U.I.P.); o unitate I. P. inhibează o unitate de tripsină, adică aproximativ 1/10 din această enzimă.

Inhibitorul Kunitz este indicat în tratamentul profilactic și cel curativ al tuturor stărilor fibrinolitice (acute, subacute și latente) de origine chirurgicală, obstetricală sau medicală, ca și în pancreatitele acute și cronice.

Administrarea se face numai pe cale intravenoasă, deoarece inhibitorul este distrus în tubul digestiv. Întrucît efectul unei doze durează cel mult 3 ore, este indicat ca administrarea să se repete la intervale de timp regulate sau să se recurgă la perfuzii.

Doza variază în funcție de gravitatea afecțiunii tratate, între 1 și 10 milioane u./zi, fracționate în mai multe prize sau se administrează inițial o doză mare intravenos, urmată de perfuzie. Această doză de atac se poate repeta mai multe zile, după care dozele se scad treptat în zilele următoare.

Preparatul este bine suportat atît local, cît și general.

Acidul ε-aminocaproic. Deși nu ne ocupăm în lucrarea de față de inhibitorii sintetici ai enzimelor, totuși, dată fiind importanța pe care o prezintă pentru terapia fibrinolitică utilizarea acidului ε-aminocaproic ca inhibitor al fibrinolizinei, am considerat utilă prezentarea sumară a acestui medicament actual.

A fost descoperit în anul 1957 de cercetătorii japonezi ca fiind un inhibitor *in vitro* al fibrinolizinei. Tot ei au precizat, ulterior, că acidul ε-aminocaproic (EACA) inhibează și alte enzime proteolitice (2).

Scanned with OKEN Scanner

Este o substanţă sintetică, cu structură relativ simplă, care intervine în procesul activării profibrinolizinei de către streptokinază, urokinază sau direct asupra fibrinolizinei. În cazul streptokinazei se pare că este inhibată formarea activatorului din reacţia dintre streptokinază şi cofermentul plasmatic.

Datorită creşterii activităţii fibrinolitice pot surveni hemoragii, în stări cirotice şi precirotice, carcinoame pancreatice, prostatice, în leucemii, în timpul sarcinii, după intervenţii chirurgicale pe plămîn, pancreas, tiroidă şi mai ales după intervenţii pe inimă, care impun circulaţie extracorporeală.

În aceste condiţii, activitatea fibrinolitică crescută fiind legată de creşterea conţinutului în activator plasmatic, este indicată utilizarea acidului ε-aminocaproic (4).

Datorită dezvoltării terapiei fibrinolitice a diferitelor accidente trombo-embolice, este de mare actualitate combaterea cazurilor de supradozaj accidental al preparatelor fibrinolitice cu acid ε-aminocaproic.

Alte indicaţii ar mai fi metroragiile, hemoptiziile, epistaxisurile, accidentele din hemofilii (3).

În trombocitopenii, agranulocitoză şi tulburări care însoţesc aceste stări, nu este raţional un tratament cu inhibitori proteolitici.

Întrucît se elimină pe cale renală, se impune folosirea sa cu precauţie în nefropatii.

Substanţa se administrează *per os* sau intravenos, în doze de 3 — 6 g; pentru a realiza o concentraţie eficientă în sînge şi deoarece substanţa este rapid excretată prin urină, doza trebuie repetată la intervale de 4 — 6 ore.

Intravenos se administrează mai ales în perfuzie, în soluţie 5%, în ritm de 100 ml la 15 — 30 de minute.

Doze zilnice pînă la 40 g nu au produs efecte nedorite sau toxice.

Acidul ε-aminocaproic (Hemocaprol-Delagrange) este condiţionat sub formă de fiole de 10 ml, soluţie 20%, pentru administrare intravenoasă sau pentru administrare orală, fiole buvabile de 20 ml, soluţie 20%.

La copii se administrează 0,35 g/kilocorp/24 de ore, repartizate în cel puţin 5 doze (5).

Bibliografie

(selecţionată)

Lizozim

1. Colbert L., Dirheimer G. — *Bull. Soc. Chim. biol.* (*Paris*), 1962, vol. 44, nr. 2—3, p. 141.
2. Dubois-Prevost R. — *Méd. et. Hyg.* (*Genève*), 1963, nr. 615, p. 953.
3. Jolles P. şi colab. — *Bull. Soc. Chim. biol.* (*Paris*), 1960, vol. 42, nr. 11, p. 1 319.
4. Serra G. E., Chisale E. — *Minerva ginec.*, 1961, vol. 13, nr. 21, p. 1 134.
5. Sophianopoulos J. A., Rhodes C . K., Holcomb D. N., Evan Holde K.— *J. biol. Chem.*, 1962, p. 1 107.

Fibrinolizina

1. Bang N. U., Cliffton E. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, vol. 200, nr. 2, p. 323.
2. Bickel G. — *Méd. et. Hyg.* (*Genève*), 1963, nr. 559, p. 639.
3. Cliffton E. E. — Les enzymes en therap., Ed. méd., et Hyg., Genève, 1962, p. 215.
4. Dewar H. A., Horber A. R., Cassels-Smith — *Brit. med. J.*, 1961, vol. 2, nr. 5 253, p. 671.
5. Koller A. — Les enzymes en thérap., Ed. Méd. et Hyg., Genève, 1962, p. 186.
6. Lüscher F. E. — *Méd. et Hyg.* (*Genève*), 1963, nr. 621, p. 1 113.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Urokinaza

1. Beller K. F., Glas P. — *Thrombos. Diethes. haemorrh. (Stuttg.)*, 1961, nr. 5, p. 531—542.
2. Bickel G. — *Méd. et. Hyg. (Genève)*, 1962, nr. 559, p. 639.
3. Cohen I , Warren R. — *New Engl. J. Med.*, 1961, vol. 264, p. 79.
4. Mc Nicol G. P., Fletcher A. P., Norma Alkjersig S. Sherry — *J. Lab. clin. Med.*, 1961, vol. 58, nr. 1, p. 34.
5. Mc Nicol G. P., Sandra B. Gale, Douglas A. S. — *Brit. med. J.*, 1963, nr. 5 335, p. 909.
6. Riggenbach N., Kaulla K. — *Cancer*, 1961, vol. 14, p. 889.
7. Sherry S., Fletcher A. O., Norma Alkjersig — *Physiol. Rev.*, 1959, vol. 39, nr. 2, p. 343.
8. Sobel G. W., Mohler S. R., Jones N. W., Dowdya A. B. C., Gusst M. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, vol. 171, p. 768.

Hepatocatalaza

1. Barcelo P., Sans Sola L. — Les enzymes en thérap., Ed. Méd. et Hyg., Genève, 1962, p. 352.
2. Barcelo P., Puig Muset P., Sans Sola L., Laporte J., Waldecassa F. G. — — Europ. Simp. Med. Enzimol., Ed. Karger, Milano, 1960, p. 342.
3. Bingold K., Stich W. — *Ergebn. inn. med. Kinderheilk.*, 1954, nr. 5, p. 707.
4. Canàdell J. M. — *Rev. ibér. Endocr.*, 1961, vol. 47, p. 8.
5. Gaylor J. L. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1961, vol. 106, p. 576.
6. Glavind J., Hartmann S. — *Experientia (Basel)*, 1961, nr. 7. p. 464.
7. Puig Muset P. — *Therapie*, 1960, nr. 15, p. 199.
8. Sarro J., Puig Muset P. — Les enzymes en thérap., Ed. Méd. et Hyg., Genève, 1962, p. 256.

Coenzima A

1. Kaplan N. O., Lipmann F. — *J. biol. Chem.*, 1948, vol. 174, p. 37.
2. Labeyrie F. — Enzimologie, Ed. Expansion, Paris, 1964.
3. Perrault M., Kirsch F. — Les enzymes en thérap., Ed. Méd. et Hyg., Genève, 1962.
4. Thölen H., Bigler F., Heusler A. — Med. et Hyg. (Genève), 1963, nr. 604, p. 671.

Inhibitorii enzimelor proteolitice

1. Champeau N., Stroz G. — Les enzymes en thérap., Ed. Méd. et Hyg., Genève, 1962, p. 125.
2. Frey E. K. — *Med. Klin.*, 1962, vol. 57, p. 875.
3. Gordon Mac Hardy, Graighead C. C., Balart L., Cradic H., La Grance O. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 183, p. 527.
4. Patel J. Cl. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, p. 646.
5. Vergoz D., Lande M., Leger L. — *Presse méd.*, 1961, vol. 69, p. 339.
6. Zweibaum A., Josso F. — *Rev. Prat.* (Paris), 1963, vol. 13, p. 135.

1. Brauner R. — Probleme de actualitate în medicină, Ed. medicală, Bucureşi, 1960, p. 331.
2. Leger L., Lande M., Fournet R. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, nr. 1, p. 696.
3. Lewis J. H., Doyle A. P. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, vol. 188, nr. 13, p. 56.
4. Marchal G., Samana M., Leroux M. E. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, nr. 38, p. 1985.
5. Ruyssen A., Lauwers A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1963, vol. 11, p. 812.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ

Dr. D. WINTER

În ultimii ani, modificarea duratei de acțiune a medicamentelor a constituit un obiectiv major al cercetărilor chimice farmaceutice. Efectul terapeutic al medicamentelor este limitat în timp și de aceea, în mod obișnuit, pentru a se asigura continuitatea și a se spori eficiența unui tratament, se folosește administrarea de mai multe ori în 24 de ore a dozelor de medicament, în funcție de activitatea și metabolismul acestuia.

Actualmente, există numeroase forme de medicamente cu acțiune prelungită (medicamente-*retard*, medicamente-depozit), atît pentru administrarea parenterală, cît și perorală, cuprinzînd aproximativ 20% din numărul total al specialităților farmaceutice.

Dezvoltarea recentă a acestui sector al producției industriilor de medicamente se datorește nu numai avantajelor oferite de medicamentele cu acțiune prelungită, ci și reclamei, uneori exagerate, cu care sînt lansate aceste produse. De aceea, se impune considerarea cu deosebită obiectivitate a avantajelor reale oferite de aceste medicații, precum și aprecierea clinică riguroasă a valorii lor terapeutice, comparativ cu formele obișnuite.

Un prim avantaj al prelungirii acțiunii medicamentelor constă în comoditatea administrării, reducerea numărului de doze ușurînd întreținerea tratamentului la bolnavi. Dacă la aceasta se adaugă și economia de timp realizată (mai ales în unitățile spitalicești) pentru personalul sanitar care administrează medicamentele, înțelegem de ce produsele de acest gen sînt preferate atît de medici, cît și de bolnavi.

Adevăratele avantaje ale prelungirii acțiunii medicamentelor, privite din punctul de vedere al sporirii eficienței terapeutice, ar trebui să fie însă următoarele (4, 8, 10, 22):

Obținerea unor niveluri sanguine și tisulare constante, de lungă durată, cu eliminarea oscilațiilor datorite absorbției dozelor repetate (fig. 1).

Diminuarea dozei totale de medicament administrat, necesare obținerii efectului terapeutic optim. În acest fel, s-ar putea obține, cu mai puține riscuri de nocivitate, folosind cantități mai mici de medicament, rezultate terapeutice superioare.

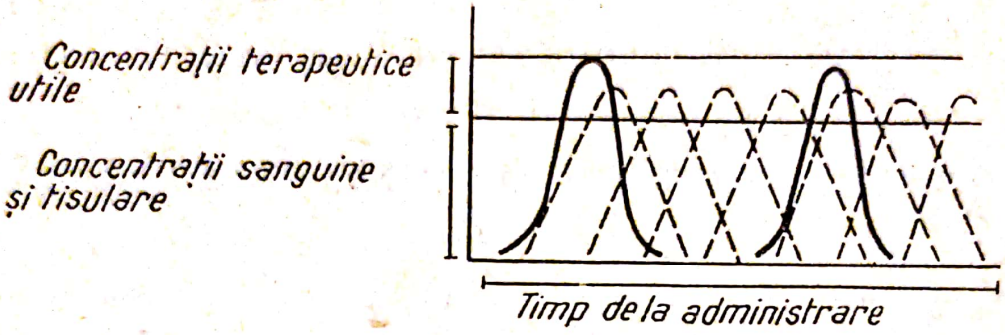


Fig. 1. — Schema concentrațiilor obținute cu medicamentele obișnuite și cu cele cu acțiune prelungită (tip ideal).

— medicamente cu acțiune prelungită.
— medicamente cu acțiune de durată obișnuită.

În realitate, aceste avantaje nu se realizează în cazul tuturor formelor și preparatelor cu acțiune prelungită, ele rămînînd încă la stadiul de proiect pe care progresul continuu al terapeuticii rămîne să îl îndeplinească.

În ceea ce privește „indicațiile și contraindicațiile" prelungirii duratei de acțiune a medicamentelor, se consideră ca cele mai indicate următoarele :

— cele care necesită administrări în cure prelungite (antibiotice, antidiabetice, anorexiante, hormoni, citostatice);

— cele care trebuie să juguleze atacuri (crize) care pot fi prevenite prin tratament profilactic (antiastmatice, antianginoase etc.);

— cele care au o durată scurtă de acțiune și de aceea cer o administrare repetată (antitusive, antispastice, anestezice etc.).

Pe de altă parte, sînt contraindicate pentru prelungirea duratei de acțiune medicamentele la care :

— doza terapeutică este apropiată de doza toxică (analeptice);

— absorbția intestinală este variabilă și parțială (ganglioplegice);

— există tendința la cumul (digitalice) sau toleranță (barbiturice).

Scanned with OKEN Scanner

De la locul de administrare pînă la receptorii specifici, medicamentul parcurge un drum care este, de fapt, reprezentat de procesele de absorbție, transport, depozitare, metabolizare, eliminare, fiecare din aceste etape avînd o contribuție la durata efectului farmacoterapeutic.

Pentru a obține un efect prelungit, se poate interveni în unele din aceste etape, prin modificări asupra organismului (metode farmacologice) sau asupra medicamentului (metode chimice, fizico-chimice, galenice) sau asupra amîndurora. Deși pentru unul și același preparat aceste metode se întrepătrund deseori, le vom examina separat.

A. *Metode farmacologice utilizate pentru prelungirea efectului*

1. Modificarea absorbției. Întîrzierea absorbției asigură intrarea treptată în torentul circulator a medicamentului, obținîndu-se astfel concentrații sanguine și tisulare de mai lungă durată. Deși prin modificarea proprietăților fizico-chimice ale medicamentului (solubilitate, grad de ionizare, mărimea particulelor, concentrație etc.) se realizează importante întîrzieri în absorbție, acesta fiind și domeniul cel mai fructificat pentru producerea industrială a medicamentelor cu efect prelungit, există și posibilități de intervenție asupra organismului pentru întîrzierea absorbției.

a) În cazul absorbției perorale, gradul de umplere a tubului digestiv, intensitatea peristalticii, secrețiile digestive (enzimele proteolitice) influențează absorbția. Priza medicamentului cu substanțe care inhibează peristaltismul și secrețiile (atropinice), fără a întîrzia propriu-zis absorbția, prelungește trecerea medicamentului prin tubul digestiv, asigurînd astfel o absorbție mai completă și un efect terapeutic sporit.

Mucina și diversele mucilagii intervin ca un tampon între mediul gastric acid și medicament, învelesc medicamentul și-l fac mai puțin vulnerabil sucurilor digestive, prelungind astfel absorbția.

De asemenea, deoarece medicamentele difuzează mai ușor ca molecule întregi decît ionizate (10), iar gradul de ionizare este influențat de pH-ul mediului, ingestia concomitentă de alimente, medicamente sau substanțe acide sau alcaline modifică pH-ul și, respectiv, absorbția (de exemplu, salicilații se resorb mai bine în mediul acid, alcaloizii în mediul alcalin).

b) În cazul absorbției parenterale, fenomenul de autodepresiune a resorbției (*self depression*), pus în evidență expe-

rimental la şobolani (14), care se traduce prin eliberarea, la locul de administrare a substanţelor (subcutanat), a histaminei şi serotoninei, intervine întîrziind absorbţia. Este interesant că prin acest fenomen s-ar explica : absorbţia mai lentă a substanţelor administrate cu un volum mai mare de lichid, absorbţia mai lentă în cazul injectării sub o presiune local mai crescută, în cazul acestor procedee eliberîndu-se mai multă histamină şi serotonină.

Un factor deosebit de important în absorbţia parenterală este circulaţia locală. Micşorarea afluxului sanguin, realizată prin mijloace fizice (aplicare de gheaţă) sau chimice (vasoconstrictoare), are ca rezultat o întîrziere a absorbţiei şi un efect prelungit. Asocierea de vasoconstrictoare (adrenalină, noradrenalină) este curent utilizată pentru prelungirea efectului anestezicelor şi heparinei.

2. Modificarea metabolizării medicamentelor. În organism, medicamentele suferă transformări metabolice, prin care se inactivează sau devin active, şi care influenţează şi durata lor de acţiune. Unul din principalele sedii ale proceselor metabolice îl prezintă enzimele microzomiale din celulele ficatului, dar şi alte organe participă la procesele de metabolizare.

Există o serie de inhibitori enzimatici, cu acţiune preferenţială asupra enzimelor microzomiale şi care reuşesc să prelungească durata acţiunii medicamentelor. O substanţă cu astfel de proprietăţi este acidul β-dietilaminoetil, difenilpropil acetic (SKF-525/A), care poate prelungi durata de acţiune a numeroase medicamente ca : analgezice, hipnotice, antiepileptice, antipiretice, curarizante, hormoni etc.

3. Modificarea eliminării medicamentelor. Pentru a întîrzia eliminarea renală a medicamentelor, există două posibilităţi de intervenţie :

a) Prin competiţie şi antagonizare a sistemelor de transport tubulare. Acizii organici (PAS, PAH, penicilina etc.) sînt eliminaţi printr-un proces activ de secreţie tubulară. Deoarece capacitatea tubilor este limitată şi substanţele care au aceeaşi cale de excreţie folosesc în comun acelaşi sistem transportor, în legătură cu coenzima A, între aceste substanţe se creează o competiţie pentru acest sistem transportor, eliminarea uneia dintre substanţe antrenînd o reducere a eliminării celeilalte. O serie de substanţe ca : Probenecidul (produs romînesc), caronamida, oxiatofanul, fenilbutazona etc. împiedică eliminarea PAS, PAH, penicilinei, funcţionînd ca inhibitori competitivi ai acestor sisteme.

Dintre aceste substanţe, Probenecidul fixează cel mai stabil sistemele transportoare, inhibînd secreţia penicilinei

Scanned with OKEN Scanner

intens şi continuu. Asocierea Probenecidului cu penicilina realizează concentraţii plasmatice de antibiotic de cel puţin două ori mai mari decît în cazul administrării penicilinei singure.

b) Prin modificarea pH-ului urinar. Medicamentele se reabsorb prin tubii uriniferi, dacă se găsesc la acest nivel, mai ales sub formă de molecule întregi, neionizate. În urina acidă, acizii slabi se găsesc mai ales sub formă nedisociată şi, de aceea, reabsorbţia lor este intensă. Prin acidifierea urinii se obţin reabsorbţia şi reintrarea în torentul circulator a salicilaţilor, barbituricelor etc., care prezintă astfel o prelungire a efectului. Prin alcalinizarea urinii se favorizează reasorbţia bazelor slabe, întîrziindu-se astfel eliminarea unor medicamente bazice ca mecamilamina (ganglioplegic), chinina etc. (9).

B. *Metode farmaceutice de prelungire a efectului*

Intervenind asupra medicamentului prin procedee chimice, fizico-chimice, galenice, se realizează o întîrziere în absorbţie, uneori şi în metabolizare şi alte procese, care au ca rezultat o prelungire a efectului. Am reunit aceste procedee sub numele de „metode farmaceutice", deoarece ele reprezintă, de fapt, realizările concrete la care a ajuns tehnica industrială farmaceutică pe plan mondial, în ceea ce priveşte prepararea medicamentelor cu efect prelungit.

Vom trece în revistă principalele metode :

1. Modificarea structurii chimice a medicamentelor. Se pot prepara diferiţi derivaţi ai medicamentelor care eliberează, lent, pe măsura descompunerii sau disocierii lor, substanţa de bază, activă.

Iată cîteva din procedeele cele mai curent folosite :
— esterificare (esterii hormonilor steroizi cu durată lungă de acţiune);
— formare de săruri greu solubile (benzatinpenicilina);
— formare de săruri greu metabolizabile (metocarbamol);
— introducere de grupări chimice care cresc legarea de proteine (la sulfamidele-depozit, grupa metoxi, de exemplu, sulfametoxipiridazina);
— formare de compuşi de adiţie sau de complecşi cu acizi organici (vitamina B_{12} tanat) sau cu proteinele şi metalele (insulinzincprotamină) etc. Aceşti derivaţi au însă nu numai durata de acţiune modificată, dar şi unele proprietăţi farmacoterapeutice (intensitatea acţiunii, forma de eliminare, de exemplu la sulfamidele-depozit).

2. Modificarea prezentării medicamentelor. a) *Forme medicamentoase injectabile.* Există trei modalităţi principale pentru realizarea de medicamente cu efect prelungit de uz parenteral :

— prin folosirea *vehiculelor* care diminuează solubilitatea şi măresc viscozitatea, în acest fel întîrziind absorbţia ;

Scanned with OKEN Scanner

— prin folosirea *implantelor*, depozite de medicament insolubil, din care se eliberează, cu timpul, substanța activă;

— prin folosirea *suspensiilor*, forme cristaline sau microcristaline de medicament insolubil, care se solubilizează lent, în contact cu mediul biologic.

Folosirea vehiculelor apoase (înlocuitori de plasmă macromoleculari sau polialcooli) sau uleioase realizează o prelungire a efectului pînă la 1—2 zile. Trebuie știut că vehiculele respective nu sînt substanțe inerte din punct de vedere farmacologic, semnalîndu-se astfel, experimental, creșteri ale toxicității unor medicamente prin adaos de polialcooli (1), întîrzieri ale metabolizării prin acțiunea macromoleculelor asupra sistemului reticulohistiocitar (17), fenomene de intoleranță locală etc.

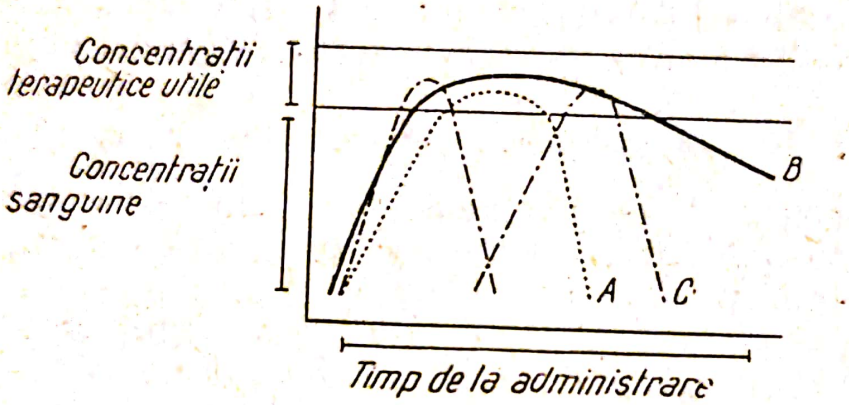


Fig. 2. — Schema concentrațiilor obținute cu preparatele-depozit *per os*.

A — acțiune întîrziată ...
B — acțiune prelungită ——
C — acțiune repetată —.—.

Forma de implant, deși determină o prelungire a efectului timp îndelungat (cîteva luni), nu reprezintă o formă comodă de administrare și, de aceea, are o utilizare clinică restrînsă (hormoni steroizi).

Suspensiile realizează o prelungire eficace a duratei de acțiune și reprezintă forma preferată pentru unele antibiotice și hormoni, dar și în cazul acestora există riscul apariției unor fenomene de intoleranță locală.

b) *Forme farmaceutice perorale.* Se disting 4 tipuri de produse de acest fel cu efect prelungit:

Tablete cu acțiune întîrziată. Se folosesc comprimate cu învelișuri rezistente la diferite condiții de pH, în special gastrorezistente (enterosolubile), care au astfel o absorbție *întîrziată și manifestă un efect mai lent* (fig. 2, curba *A*);

Capsule sau comprimate cu eliberare susținută (*spansule, cronoide, lentacaps, spacetabs*). În aceste comprimate medicamentul se află divizat în sute de microdrajeuri, acoperite cu învelișuri rezistente, de grosimi variabile. Spansulele creează, la început, un nivel inițial optim, care se menține timp îndelungat, prin intrarea în circulație, treptat și sistematic, a noi cantități de substanță eliberată la diferite intervale de timp, în funcție de dezagregarea microdrajeurilor (fig. 1).

Forme cu acțiune prelungită (fig. 2, curba *B*). Există *tablete cu eroziune lentă* (*lontabs, extentabs*), în care medicamentul este dispersat într-un amestec

Scanned with OKEN Scanner

de grăsimi şi ceruri care au o dezintegrare lentă ; *tablete din material plastic* (*gradumel*), care conţin sute de spaţii microscopice, poroase, în care se află medicamentul şi din care el se dizolvă treptat, în cursul trecerii prin tubul digestiv, în final tabletele eliminîndu-se prin fecale ; *tablete cu răşini schimbătoare de ioni*, în care medicamentul absorbit pe o răşină este cedat, sub influenţa sucurilor digestive, în schimbul ionilor din organism etc.

Comprimate cu acţiune repetată (*repetabs, sandwich tablets, Mantletableten etc.*). Sînt alcătuite dintr-un comprimat încorporat într-altul. Se pot comprima şi trei straturi (comprimate suprapuse), stratul exterior conţinînd, totdeauna, doza de medicament necesară obţinerii nivelului iniţial (fig. 2, curba *C*).

Comprimatele depozit oferă, în general, o prelungire a efectului pînă la 12 — 24 de ore, principalul lor avantaj constînd în reducerea numărului de administrări. Datorită condiţiilor variabile de absorbţie de la nivelul tubului digestiv există, uneori, riscul absorbţiei unor doze prea mari (apariţia fenomenelor toxice) sau prea mici (absenţa efectului terapeutic).

II. *PRINCIPALELE MEDICAMENTE CU ACŢIUNE PRELUNGITĂ*

A. *Antibiotice şi chimioterapice*

1. Penicilina. Preparatele injectabile de penicilină-depozit, în funcţie de sarea folosită şi de felul condiţionării (suspensie apoasă, uleioasă, cu adaos de aluminiu monostearat), realizează concentraţii sanguine de antibiotic mai mult sau mai puţin prelungite, care, la rîndul lor, dictează ritmul administrării lor. Procain-penicilina în suspensie apoasă (Efitard) asigură concentraţii terapeutice timp de 12—14 ore, administrîndu-se de 2 ori în 24 de ore. Procain-penicilina în suspensie uleioasă (Novacilin, Albocilin) menţine concentraţii terapeutice timp de 24—48 de ore, administrîndu-se o dată la 24 de ore, iar dacă suspensia conţine şi aluminiu monostearat (Depocilin, Lentopen), concentraţiile terapeutice se prelungesc pînă la 48—96 de ore, ritmul administrării fiind o dată la 2 zile.

Pentru a realiza un nivel iniţial eficace, celor mai multe produse de penicilină-depozit li se adaugă şi o doză de penicilină cristalină.

Benzatinpenicilina este o sare complexă, greu solubilă, de N,N′-dibenzil-etilendiamin-dipenicilină (Extencillin), care după o doză de 600 000 u., determină concentraţii sanguine care se menţin mai multe zile. În cercetările efectuate cu benzatinpenicilină românească (Moldamin) s-au obţinut titruri terapeutice pînă la 11 zile (19), ceea ce permite administrarea ei o dată pe săptămînă, iar în cazuri grave, de 2 ori pe săptămînă.

Penicilinele-depozit trebuie injectate numai adînc intramuscular, deoarece ele prezintă inconvenientul formării, uneori, de noduli sau depozite la locul de administrare. Penicilinele-depozit sînt indicate în toate afecţiunile cu germeni penicilino-sensibili, în care este necesar un tratament îndelungat (sifilis, gonoree, infecţii streptococice, profilaxia reumatismului etc.). De asemenea, se pot folosi în tratamentul complicaţiilor secundare cu floră sensibilă la penicilină, după amigdalectomii, extracţii dentare, intervenţii chirurgicale etc.

Deoarece preparatele de penicilină-depozit produc destul de frecvent reacţii alergice cutanate, care se datoresc, cel mai adesea, sensibilizării faţă de procaină, dar şi faţă de penicilină, se impune testarea prealabilă a sensibilităţii bolnavilor faţă de aceste preparate. Un derivat mai avantajos din acest punct de vedere îl reprezintă sarea complexă a penicilinei cu 1-paraclor-benzil-2-pirolidinometil-

benzimidazol (substanță antihistaminică), care prezintă un efect prelungit, și, în același timp, combate și eventualele reacții de sensibilizare (Neopenyl).

Există preparate de penicilină-depozit asociate cu alte antibiotice, de exemplu cu streptomicină (produsul românesc Propamicin), cu omnadin (Omnacyllin) sau cu ambele (Omnamicin), care se bucură de avantajul unui spectru antibacterian mai mare și al unei eficacități sporite. În cazul acestor preparate asociate, folosindu-se de asemenea procain-penicilina, trebuie luate aceleași precauții, pentru a se evita riscul fenomenelor de sensibilizare.

2. Tetracicline. Există preparate-depozit injectabile de oxitetraciclină (Terramycin-*dépôt*), la care o doză de 250 mg asigură concentrații terapeutice timp de 24 de ore.

La noi în țară s-a preparat metil-pirolidin-tetraciclina, derivat de tetraciclină pentru uz parenteral (Solvocilin). În afară de avantajul solubilității, Solvocilinul permite obținerea de concentrații sanguine timp de pînă la 24 de ore după o administrare unică (275 mg). În acest fel, fără a fi propriu-zis o formă-depozit de tetraciclină, cu Solvocilin se pot reduce numărul de administrări și cantitatea totală de antibiotic. Comparativ cu tetraciclina, în doze egale, cercetările experimentale au dovedit că Solvocilinul realizează niveluri superioare maxime după 4 ore de la administrare (16).

Recent, a fost introdus în terapeutică un alt derivat de tetraciclină, demetil-clor-tetraciclină (Declomicin, Ledermicin) care se administrează *per os*, sub formă de tablete de 150 mg. Se susține că 2—4 tablete (300—600 mg) determină concentrații sanguine de durată mai lungă decît 500—1 000 mg tetraciclină, în felul acesta realizîndu-se o economie de antibiotic (11).

Foarte important este următorul fapt de observație, constatat recent, referitor atît la tetraciclină, cît și la demetil-clor-tetraciclină, și anume: ingestia concomitentă de lapte, derivate de lapte, hidroxid de aluminiu reduce absorbția enterală a acestor preparate (13). În timp ce administrarea pe stomacul gol a 300 mg de Declomicin determină concentrații sanguine maxime de 2,08 μg/m după 4 ore, ingestia concomitentă de lapte reduce aceste concentrații la 0,5—0,7 μg/ml. De aceea, astăzi, se recomandă ca preparatele de tetraciclină și derivații lor să se administreze pe stomacul gol sau după prînzuri nelactate.

3. Sulfamide. Sulfamidele-depozit sînt derivați care se elimină foarte încet din organism, datorită, în primul rînd, legării puternice de proteinele plasmatice și eliberării lor treptate din această legătură. Pentru a obține concentrații bacteriostatice, este suficient să se administreze din sulfamidele-depozit doze unice în 24 de ore. Nivelul maxim se obține rapid, în 3—4 ore, iar după 24 de ore concentrațiile sanguine sînt ridicate, asigurînd eficacitatea tratamentului (2).

În cazul sulfamidelor-depozit, procesul de acetilare este mult redus, ajungîndu-se la o eliminare pînă la 70%, sub formă neacetilată. De asemenea, se găsesc concentrații bacteriostatice în urină și după 2—3 zile de la administrarea unei doze unice de sulfamidă-depozit, dovedind eliminarea lentă a sulfamidelor sub o formă activă.

Cu toate că posedă o serie de calități, sulfamidele-depozit, au, totuși, o anumită toxicitate asupra ficatului, rinichilor, organelor hematopoietice, și, de asemenea, determină, destul de frecvent, accidente alergice. Datorită eliminării lor lente, sub o formă neacetilată, greu solubilă în pH-ul acid al urinii, se recomandă alcalinizarea acesteia, pentru a se evita depunerea cristalelor și pericolul unor leziuni mecanice renale. Inconvenientele menționate limitează întrebuințarea acestor sulfamide la bolnavi cu tulburări renale, în cure prelungite, și contraindică total administrarea lor la imaturi și la nou-născuți.

Dintre cele mai cunoscute sulfamide-depozit, amintim: sulfametoxipiridazina (Kinex, Lederkyn), sulfametoxidiazina (Bayrena), sulfafenilpirazolul (Oris), sulfadimetoxinul (Madribon) etc. Între preparatele amintite există diferențe în ceea ce privește concentrația lor plasmatică la diferite intervale de timp, precum

Scanned with OKEN Scanner

și ritmul eliminării, dar, din punct de vedere practic, eficiența lor clinică și incidența fenomenelor secundare apar asemănătoare, astfel că alegerea preparatului este dictată, adeseori, de posibilitățile locale.

B. *Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos*

1. Hipnotice, sedative, tranchilizante. Pentru a obține un somn de durată mai lungă, se pot folosi unii derivați barbiturici (barbital, mefobarbital), dar există și preparate condiționate în mod special pentru efect prelungit. O formă interesantă o reprezintă tabletele cu mai multe straturi, în care stratul superficial asigură inducerea rapidă a somnului, celelalte straturi, de grosimi variabile, eliberează treptat medicamentul spre mijlocul perioadei de somn, întărind și prelungind acțiunea primei doze, iar nucleul central, care conține cafeină și care se eliberează în final, permite trezirea ușoară și în bune condiții (Dormolongoral). De asemenea, s-au fabricat spansule cu derivați barbiturici, de exemplu cu fenobarbital (Eskabarb), butabarbital (Butibel R.A.).

Dar preparatele barbiturice cu acțiune prelungită nu trebuie folosite fără rezerve. În primul rînd, administrate repetat, ele au toate șansele să grăbească apariția fenomenului de toleranță (obișnuința), mărind în acest fel cantitatea de barbituric necesară pentru producerea somnului. Pe de altă parte, cercetări clinice recente au arătat că unele forme de barbituric-depozit (Pentobarbital-*gradumel*) sînt inferioare ca acțiune hipnotică formelor obișnuite de barbituric, ele realizînd doar efecte sedative de durată, prin prezența timp îndelungat, în sînge și țesuturi, a unor concentrații mici, insuficiente pentru a produce somnul (3). Preparatele barbiturice cu efect prelungit pot fi, de aceea, întrebuințate cel mult ca sedative de durată sau se pot recomanda în asociere cu alte medicații în tratamentul antiepileptic, în acest caz fiind necesare doze mici și repetate de barbiturice.

În cazul preparatelor de meprobamat-depozit (Meprospan), deși se obțin concentrații sanguine de durată, totuși efectele subiective, precum și incidența fenomenelor secundare sînt asemănătoare cu ale formei obișnuite. Se recomandă, în cazul tranchilizantelor, să se administreze seara, înainte de culcare, o doză mare, care are și efect hipnotic, iar pentru întreținere să se administreze în cursul zilei, o dată sau de 2 ori, o doză mică (1/2 tabletă), nefiind necesare, cel mai ades, forme-depozit.

2. Relaxante musculare. Relaxantele musculare de tipul miocainei și al mefenizinei au o durată scurtă de acțiune, datorită metabolizării rapide a grupului terminal (carbinol) al lanțului lateral. Carbamatul mefenizinei (Tolseram) și carbamatul miocainei (metocarbamol) au o durată de acțiune prelungită, sarea carbamică fiind mai încet metabolizată. La I.C.C.F. s-a sintetizat metocarbamolul, care, în cercetări experimentale, a dovedit un efect relaxant, tranchilizant și anticonvulsivant de durată (47). Metocarbamolul este indicat în lumbalgii, torticolis, bursite, artrite, stări spastice de origine periferică, ca relaxant înainte de intervenții chirurgicale, precum și în stări nevrotice, stări de tensiune psihică etc., datorită proprietăților sale de tip sedativ central.

3. Anestezice locale. În domeniul anestezicelor locale există numeroase preparate, cu acțiune mai mult sau mai puțin prelungită. Procaina 4% cu adrenalină și xilina 2% cu adrenalină, întrebuințate mai mult în stomatologie, determină o anestezie prelungită prin încetinirea resorbției. Înlocuind adrenalina cu serotonina, se obține, de asemenea, un efect anestezic de durată, se accentuează acțiunea hemostatică și sînt înlăturate fenomenele neplăcute (tahicardie, dispnee etc.), datorite adrenalinei (18).

Prin folosirea unor vehicule care cresc viscozitatea și întîrzie absorbția, se pot obține efecte anestezice de durată.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un solvent pe bază de propilen-glicol și polietilen-glicol (Efocaina, Prolucaina) procaina produce o anestezie cu o durată de 6—20 de zile. Administrarea acestui anestezic nu este însă lipsită de riscuri, deoarece s-au semnalat sechele nervoase locale și chiar paralizii.

Xilocaina, solubilizată cu ajutorul dextranului, cu adaos de adrenalină, produce o anestezie clinică de circa 6 ore; o astfel de soluție este bine tolerată local și general și se poate prepara extemporaneu.

4. Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ. O serie de substanțe *colinergice* sînt întrebuințate în tratamentul miasteniei. În această boală, pentru un tratament de întreținere se folosesc, în mod curent, pînă la 10 tablete obișnuite (600 mg) de piridostigmină. Prin prepararea unei forme de piridostigmină cu efect prelungit (Mestinon-*timespan*), se pot înlocui cele 10 tablete cu 1—3 tablete-depozit. Intervalele minime dintre administrările acestui preparat trebuie să fie de cel puțin 6 ore. Deoarece la unii bolnavi pot apărea fenomene de supradozaj, se preferă tabletele obișnuite pentru tratamentul diurn și numai pentru noapte se recomandă tabletele cu acțiune prelungită.

5. Medicamente anticolinergice. Anticolinergicele mai ales pe bază de alcaloizi din Belladona, au o largă utilizare ca antispastice, sedative, antiulceroase etc., singure sau în asociere cu alte medicamente, în special cu barbiturice. Există în acest domeniu o gamă întreagă de preparate cu acțiune prelungită, care prezintă avantajul că, printr-o administrare unică, produc un efect de 10—12 ore. Este suficientă astfel administrarea zilnică a 1—2 tablete cu efect prelungit, în loc de 3—6 tablete obișnuite. Iată cîteva preparate de acest gen: Donna-*extentabs*, antispastic cu atropină și hiosciamină; Belladenal-*retard*, antispastic și sedativ, cu alcaloizi totali din *Belladona*, și fenobarbital; Bellergal *spacetabs*, indicat în migrene, tulburări neurovegetative, care conține alcaloizi totali din *Belladona*, fenobarbital și ergotamină; Bephan-*spacetabs*, antiulceros, cu *Belladona*, hidroxid de aluminiu și oxid de magneziu.

6. Preparate neurostimulante. Cele din grupul amfetaminei se întrebuințează ca *anorexiante* în combaterea obezității. Dintre cei mai cunoscuți agenți anorexianți, amintim dexamfetamina, metamfetamina, fenmetrazina (produsul românesc Suplin), dietilpropionul etc.

În mod obișnuit, pentru a obține efecte anorexiante, se administrează cîte o tabletă din aceste preparate înaintea meselor principale, deci aproximativ 3 tablete/zi. Prin folosirea formelor cu acțiune prelungită, cu o administrare unică, dimineața, se obține o diminuare a apetitului pentru toată ziua. În ceea ce privește incidența fenomenelor secundare, cercetările clinice susțin că ar fi mai redusă, în orice caz efectul tabletei luate dimineața nu se mai resimte seara, în ceea ce privește influența negativă asupra somnului. Menționăm cîteva preparate de acest gen: dexamfetamina (Desamyl, spansule de 10 mg), metamfetamina (Desoxin-*gradumet*, tablete de 15 mg), fenmetrazină (Preludin-*endurets*, tablete de 75 mg), dietilpropion (Tenuat, spansule de 75 mg).

C. *Medicamente cu acțiune asupra aparatului cardiovascular*

1. Coronarodilatatoare. În ultimul timp s-au introdus în terapeutică o serie de preparate coronarodilatatoare-depozit, care folosesc fie nitroglicerina, fie pentaeritritolul, fie asocierea acestor substanțe.

Tabletele cu straturi multiple de nitroglicerină (trinitrin-*retard*), în doza de 2,6 și 6,4 mg/tabletă, se administrează la interval de 6 ore. Tabletele de pentaeritritol cu eliberare lentă (Peritrate S. A.), care conțin și fenobarbital, înlocuiesc 4 tablete obișnuite de pentaeritritol și se administrează la intervale de 12 ore. Există tablete cu mai multe straturi, în care stratul superficial conține nitroglicerină, iar miezul tabletei, pentaeritritol (Dilcoron-*nitrased*). Prin eliberarea

Scanned with OKEN Scanner

nitroglicerinei se obţine un efect imediat, care este apoi întreţinut de eliberarea treptată a pentaeritritolului. Se recomandă administrarea unor astfel de tablete de 2—6 ori/zi.

Cercetări clinice obiective au precizat că nitroglicerina, în tablete cu acţiune prelungită, produce un efect cu o durată medie de 370 de minute, ceea ce reprezintă o prelungire de peste 20 de ori a duratei de acţiune a tabletei sub formă obişnuită (4). Cu această ocazie s-a observat, însă, că instalarea acţiunii se face abia după 15—20 de minute, ceea ce reduce mult posibilitatea de utilizare a preparatului-depozit în tratamentul de urgenţă al crizelor anginoase. Cu preparatele de pentaeritritol-depozit se obţin efecte, de asemenea, abia după 20 de minute, efecte care durează însă şi 20 de ore.

Din această cauză, medicamentele coronarodilatatoare cu efect prelungit, a căror reclamă le situează între preparatele „la modă" (1), rămîn indicate numai pentru tratamentul profilactic, cu toate rezervele asupra eficacităţii reale a unui astfel de tratament (6), bolnavul trebuind să aibă, în continuare, la îndemînă, pentru urgenţe, medicamente cu acţiune imediată (nitroglicerină, nitrit de amil).

2. Vasodilatatoare periferice. Din grupul vasodilatatoarelor periferice, menţionăm Tolazolinul, care se poate prezenta şi sub o formă prelungită (Priscolin-*lontabs*), eliberînd lent medicamentul şi avînd o durată de acţiune de 12 ore.

Kalicreina este o enzimă proteolitică care transformă kalidinogenul plasmatic în kalidină, substanţă de natură polipeptidică cu acţiune vasodilatatoare. Kalicreina (Padutin) este indicată în toate tulburările circulatoare periferice, arterioscleroză, angor etc.

La noi în ţară s-a preparat kalicreina cu efect prelungit — Kalitensin-depozit — care este standardizată în unităţi Frey (40 u./fiolă). O injecţie de Kalitensin-depozit înlocuieşte 3 injecţii de 10 u. kalicreină obişnuită, o administrare fiind suficientă pentru 24 de ore.

3. Hipotensive. Reserpina se poate prezenta sub formă de spansule (Eskaserp) care se administrează o dată pe zi, în doza de 0,25—0,50 mg. Se consideră că sub această formă se poate obţine o stabilizare a tensiunii, cu o posologie redusă cantitativ cu 50% (6). După unii autori, efectele secundare ar fi mult reduse sau chiar absente, în cazul administrării unei singure tablete de reserpină cu efect prelungit (17). Forma de reserpină-depozit este utilizată şi în tratamentele psihiatrice, cu aceleaşi indicaţii ca şi forma obişnuită.

D. *Medicamente cu acţiune asupra sistemului hematopoietic*

1. Anticoagulante. Pentru prelungirea acţiunii heparinei, se folosesc vehicule macromoleculare (dextran, gelatină, polivinilpirolidon), cu sau fără adaos de adrenalină. Un astfel de preparat (Liqemin-*dépôt*, Trombophob-*dépôt*) se poate administra o dată la 24 de ore, subcutanat sau intramuscular, înlocuind 4 injecţii de heparină obişnuită. Au fost sintetizaţi şi derivaţi de cumarină cu efect prelungit de tipul bishidroxicumarinei, dar cu o toxicitate mai redusă şi o absorbţie mai regulată decît aceasta, de exemplu bromindionul (Halinon).

Cu aceste preparate, riscul accidentelor hemoragice nu este cu nimic redus, astfel că întrebuinţarea anticoagulantelor cu efect prelungit, mai ales de tip cumarinic, este restrînsă.

2. Antianemice. Pentru a reconstitui depozitele hepatice deficitare în vitamină B_{12} cu ajutorul cianocobalaminei, se administrează doze mici şi repetate, deoarece numai acestea sînt bine reţinute, dozele mari eliminîndu-se într-un procent crescut. Pentru a înlocui aceste administrări repetate, se întrebuinţează, actualmente, un derivat natural de vitamină B_{12}, şi anume hidroxocobalamină, care are efect prelungit (Ducobee, α-Redisol). După administrarea unei doze de 1 000 μg, concentraţia sanguină de hidroxocobalamină este superioară celei

de cianocobalamină de la 4 pînă 13 ore de la administrare, fixarea în ficat este de 1,7 ori mai mare, iar eliminarea după 24 de ore este de numai 62%, în timp ce aceea a cianocobalaminei este de 84% (5).

Există şi preparate de vitamină B_{12}-depozit (Betolvex) care au cianocobalamină în complex cu acid tanic suspendat în aluminiu monostearat. Depozitul de la locul de administrare eliberează vitamina lent, asigurînd concentraţii sanguine timp de 1—2 luni.

E. *Medicamente cu acţiune asupra aparatului respirator*

1. Antitusive. De un real şi incontestabil folos sînt preparatele antitusive cu acţiune prelungită, care, printr-o singură administrare *per os* asigură o calmare a tusei, timp de 12 ore.

În acest scop, se întrebuinţează tablete cu eroziune lentă, pe bază de codeină, hiosciamină, fenobarbital (Donagesic), sau combinaţii de substanţe antitusive adsorbite pe schimbători de ioni (Tussionex), ultimele preparate fiind condiţionate ca siropuri şi comprimate.

2. Antiastmatice. Pentru tratamentul profilactic al crizelor de astm sau pentru a întreţine tratamentul unor crize subintrante, după administrarea unui antiastmatic cu acţiune imediată, se folosesc o serie de preparate-depozit.

Există preparate asociate, conţinînd atropină, efedrină şi cafeină (Astmalongoral) sau *Belladona*, efedrină, papaverină şi barbiturice (Solamin-depozit), care se administrează *per os*, o tabletă la 12 ore, şi preparate injectabile (Astmolysin-*dépôt*) care, de asemenea, se administrează de 2 ori/zi.

F. *Preparate hormonale*

1. Insulina. Obiectivul terapiei cu insulină-depozit este de a furniza printr-o singură administrare, doza zilnică necesară de hormon. Se întrebuinţează diferite forme de insulină-depozit, toate avînd ca principiu fixarea insulinei pe un suport proteino-metalic (protamin-zinc, globin-zinc), al cărui punct izoelectric (la care insulina nu este solubilă) este la un pH apropiat de acela al ţesutului interstiţial. În acest fel, insulina este depozitată sub o formă insolubilă la locul de administrare şi se eliberează lent, pe măsura disocierii complexului şi solubilizării ei.

În timp ce insulina obişnuită are o perioadă de activitate totală de 3—6 ore, globin-zinc-insulina are o durată de 16—20 de ore, izopan-insulina de 28—30 de ore, iar protamin-zinc-insulina, de 28—30 de ore.

La noi în ţară, se prepară globin-zinc-insulina care are, în principiu, aceleaşi indicaţii ca şi insulina obişnuită. Administrarea globin-zinc-insulinei este preferată la diabeticii mai în vîrstă, cu leziuni coronariene, preparatul neavînd tendinţa de a produce hipoglicemii în primele ore ale dimineţii, evitîndu-se astfel consecinţele nefavorabile asupra metabolismului miocardic. De asemenea, la diabeticii tineri, la care sînt necesare doze mari de insulină, se preferă administrarea globin-zinc-insulinei.

2. ACTH şi corticosteroizi. Formele-depozit folosesc ACTH vehiculat în gelatină (Cibacten-gel), ACTH asociat cu fosfat de polifloretină (Acetropan-*dépot*) sau complex ACTH-zincfosfat (Cortrofin Zn), toate condiţionate în fiole de 40 u.

Cercetări experimentale efectuate cu complexul ACTH-zinc-fosfat, preparat la noi în ţară (ACTH-R), au arătat că se obţine nu numai o întîrziere în absorbţia hormonului, ci şi o potenţare a efectului (7). Cu o singură doză de ACTH-zincfosfat de 20—40 u., administrată la 24 de ore, se obţin efecte asemănătoare cu acelea realizate de 4 doze de 20 u., administrate la 6 ore sau cu o doză unică de 80 u. ACTH suspendat în gelatină.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul corticosteroizilor naturali există forme de glucosteroizi-depozit la care se folosesc esteri cu o durată de acțiune mai prelungită. Menționăm undecilatul și enantatul de hidrocortizon (Scheroson-*dépot*), din care, cu o singură injecție, se produce un efect cu o durată de 5—10 zile, αα-metil-Δ-hidrocortizon (Medrol-*medulles*), care, cu 2 tablete de 4 mg, înlocuiește 16—20 mg Δ-hidrocortizon sub formă obișnuită etc.

De asemenea, s-au preparat și mineralcorticoizi-depozit, de exemplu implante de DOCA de 100 mg (Percorten-*dépôt*), care eliberează hormonul timp de 3—4 săptămîni, fiind indicate în insuficiența suprarenală cronică.

3. Estrogeni. Pentru efectele lor de durată, astăzi se folosesc următorii esteri: ciclopentil-propionatul (Depofemin), valerianatul (Progynon) și diundecilatul de estradiol (produsul românesc Estrolent)

Cercetări experimentale efectuate cu Estrolent au arătat un raport de activitate diundecilat/benzoat de estradiol = 3,62, diundecilat/ciclopentipropionat = 2,41, diundecilat/valerianat = 2,23, efectul estrogen menținîndu-se luni de zile (12). Cercetările clinice întreprinse în Institutul de endocrinologie al Academiei R.P.R. au pus în evidență o impregnare estrogenică de durată, atingînd maximul la 2 și 3 săptămîni, în funcție de doza administrată (10, respectiv 25 mg), permițînd administrarea preparatului o dată la 2—3 săptămîni (15).

4. Androgeni. Și în cazul testosteronului s-au preparat numeroși esteri cu acțiune de durată, între care cei mai cunoscuți sînt: ciclopentenpropionatul (Depovirin), hexahidrobenzoatul (Sterandryl-*dépôt*), fenilpropionatul de testosteron (produsul românesc Testolent).

Cercetările experimentale au arătat că Testolentul asigură o impregnare androgenică de durată, al cărei maximum se situează în a 17-a zi, comparativ cu maximul din a 4-a zi, în cazul administrării de propionat de testosteron (12).

5. Asocieri de estrogeni cu androgeni. Sînt recomandate în tratamentul tulburărilor de climacteriu, în frigiditate, osteoporoză, fracturi care se vindecă greu, mai ales la bătrîni etc., formele-depozit asociate (Femovirin) fiind foarte comod de administrat (o injecție pe lună).

La noi în țară s-a preparat un produs-depozit asociat de estrogeni și androgeni (Estrotest), care s-a dovedit deosebit de activ în cercetările experimentale (32), actualmente fiind în curs de experimentare clinică.

6. Alți hormoni steroizi. În cazul steroizilor *anabolizanți*, esterii cu durată lungă de acțiune sînt foarte apreciați pentru ușurința întreținerii tratamentului și intensitatea crescută a efectului. Astfel, fenil-propionatul de norandrostenolon (Durabolin) se administrează o dată la 1—2 săptămîni, enantatul de metil-androstenolon (Primobolan) la 2 săptămîni, iar decanoatul de norandrostenolon (Decadurabolin) la 3 săptămîni.

Un ester cu acțiune prelungită a progesteronului este 17-hidroxiprogesteron-capronat (Proluton-*dépôt*, Delalutin), care se administrează o dată la 3 săptămîni. Acești produși-depozit păstrează indicațiile și contraindicațiile formelor obișnuite de steroizi.

*

Medicamentele cu efect prelungit reprezintă o cucerire a tehnicii farmaceutice moderne, avînd o serie de avantaje reale, dar și o serie de limite care trebuie cunoscute, pentru ca, prin întrebuințarea lor judicioasă, aceste medicamente să contribuie la progresul și perfecționarea terapeuticii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

(Selecționată)

1. Deyreux F. — Cahiers medicaux lyonnais, 1963, vol. 39, nr. 1, p. 101.
2. Helwig B. — Moderne Arzneimittel, ed. a II-a, Wiss Verlag, Stuttgart, 1961.
3. Hollister L. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, vol. 4, nr. 5, p. 612.
4. Lazarus J., Cooper J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, vol. 11, nr. 5, p. 257.
5. Milhaud G. — *Sem. thér.*, 1962, vol. 9, p. Th. 859.
6. Modell W. A. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, nr. 3, vol. 97.
7. Nanu L., Marcian Petrescu R., Sitaru S. — Simpozionul pentru controlul biologic și clinic al medicamentelor U.S.S.M., Biologie Medicală, 1962, p. 97.
8. Nosoviţkaia S. A. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1960, nr. 8, p. 6.
9. Peters L. — *First Int. Pharm. Meet.*, 1961, vol. 6, p. 179.
10. Remington J. — Practice of Pharmacy, ed. Mack publ. Comp. N.Y., 1961.
11. Remington J., Finland M., Dunnet Gh., Roepke R. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, vol. 3, nr. 3, p. 284.
12. Sauvard S., Molnar I., Sterescu N., Georgescu C., Winter J. — Simpozionul pentru controlul biologic și clinic al medicamentelor, U.S.S.M., Biologie medicală, 1962, p. 58.
13. Scheiner J., Altemeier W. A. — *Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 108, p. 664.
14. Schon J. — *Pharmacol. Rev.*, 1961, vol. 13, nr. 3, p. 441.
15. Şerban N., Molnar I., Winter J. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1962, vol. 13, nr. 2, p. 307.
16. Simionovici M., Botez A., Georgescu C. — Sesiunea a III-a științifică a I.C.C.F., București, 1963, p. 119.
17. Timar M., Repciuc E., Sauvard S., Thomas E. — *Biochem. Pharmacol.*, 1961, nr. 8, p. 1.
18. Torielli M., Minola G. — *Minerva stomat.*, 1956, nr. 4, p. 234.
19. Voiculescu M., Angelescu M., Căruntu V., State D., Valeriu A., Perederi S., Perederi L. — Sesiunea a III-a științifică a I.C.C.F., București, 1963, p. 125.
20. Winter D., Timar M. — Sesiunea a III-a științifică a I.C.C.F., București, 1963, p. 129.
21. Winter D., Creangă E., Georgescu C., Grigoriu A., Martina S. — A II-a conferință națională de farmacie, București, 1963, p. 128.
22. Zilli A. — *Boll. chim. farm.*, 1961, nr. 2, p. 134.

ACTUALITĂȚI DE TERAPEUTICĂ MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

BAZELE ACTUALE ŞI PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN INSUFICIENŢA RESPIRATORIE CRONICĂ

Dr. Carmen Racoveanu şi dr. Al. Jelea

Tratamentul insuficienţei respiratorii cronice nu poate fi stabilit decît după precizarea defectului fiziologic esenţial care stă la baza acestui sindrom (tulburare de ventilaţie, difuziune sau circulaţie alveolară), a tipului de leziune care-l generează, precum şi a etiologiei sale. De aceea, începem acest capitol cu o scurtă reamintire a datelor esenţiale de fiziopatologie respiratorie.

În procesul aerohemodinamic complex al respiraţiei pulmonare, ventilaţia alveolară apare ca rezultanta interacţiunii dintre sistemul musculoelastic al cutiei toracice şi cel al parenchimului respirator.

În timpul inspiraţiei, travaliul muscular trebuie să depăşească : rezistenţa elastică a toracelui şi ţesutului pulmonar (elastanţa), rezistenţa la scurgere în căile aeriene (viscanţa) şi rezistenţele neelastice generate de deformarea parenchimului pulmonar în timpul actului respirator, expiraţia fiind în stare fiziologică un act pur pasiv. Valoarea normală a elastanţei este de 4—10 cm H_2O/l variaţie de volum, iar a complianţei de 0,23—0,25 l/cm H_2O diferenţă de presiune, rezistenţa viscoasă fiind de 1 cm H_2O/l/sec.

În mod fiziologic, efortul consumat în timpul respiraţiei este mic, cifrîndu-se la 0,03—0,05 kgm/l aer inspirat. Aproximativ 70% din acest travaliu este folosit pentru înfrîngerea rezistenţei elastice, în timp ce viscanţa absoarbe 30%. În momentul apariţiei bronhospasmelor travaliul respirator creşte considerabil, fapt care îşi găseşte explicaţia în intervenţia fenomenelor de turbulenţă, exteriorizate clinic prin prezenţa ralurilor sibilante.

În această condiţie peste 80—90% din O_2 fixat în alveole este consumat de musculatura respiratorie, iar organismul se adaptează, reducînd treptat debitul respirator, ceea ce favorizează instalarea hipoventilaţiei alveolare şi a insuficienţei respiratorii respective. Unicul tratament patogenic al acestor bolnavi rămîne, fără îndoială, respiraţia asistată, în care travaliul respirator suplimentar este preluat de o proteză mecanică.

Prezenţa stenozelor bronşice (edem, spasm, hipersecreţie) transformă plămînul într-un ansamblu eterogen, în care rezistenţa la scurgerea aerului variază considerabil între diferiţii lobuli pulmonari, ceea ce face ca expansiunea inspi-

Scanned with OKEN Scanner

ratorie să se facă inegal, jocul respirator al teritoriilor cu bronhii permeabile fiind mult mai mare decît al celor cu bronhii obstruate. Astfel apare tulburarea de repartiţie a aerului în plămîni, cunoscută de cercetătorii elveţieni sub numele de insuficienţă parţială. Aspecte similare se observă şi în emfizem, din cauza dispariţiei fibrelor elastice din peretele alveolar. În această condiţie fiecare seg-

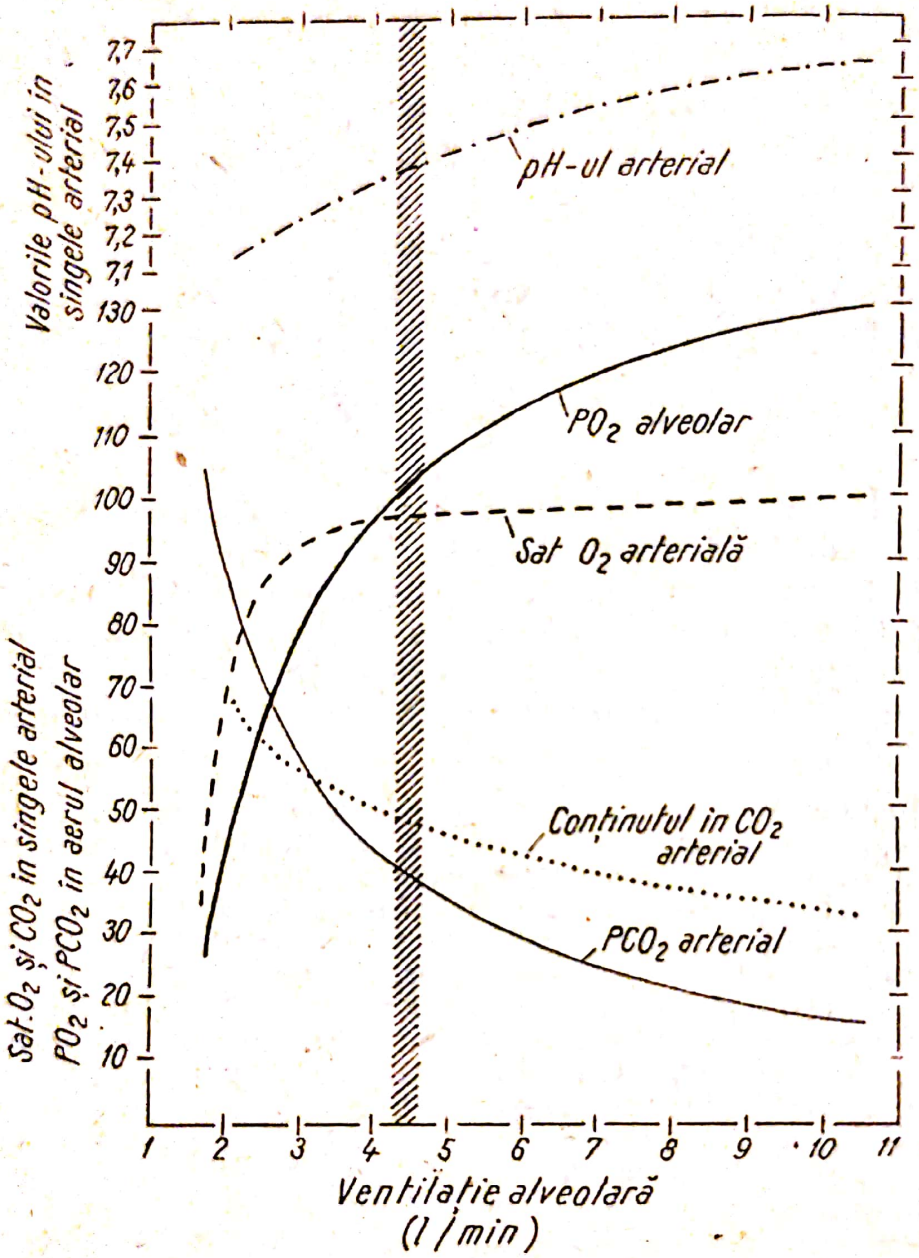


Fig. 1. — Influenţa variaţiilor ventilaţiei alveolare asupra constantelor sîngelui arterial: pH, saturaţie în O_2, conţinut în CO_2 şi Pa CO_2 (după Comroe).

ment pulmonar se goleşte de aer, în funcţie de complianţa proprie şi de rezistenţa din bronhia aferentă. Regiunile cu bronhii obstruate se destind insuficient în inspiraţie, dar păstrează aer captiv în timpul expiraţiei, factor care agravează hiperdistensia alveolară. Ba, mai mult încă, golirea mai rapidă de aer a unor segmente determină colabarea bronhiolelor din teritoriile limitrofe, favorizînd

şi pe această cale, retenţia intrapulmonară de aer (mecanism de supapă). În pauzele dintre inspiraţie şi expiraţie, regimul de tensiune din interiorul plămînului se egalizează relativ, iar repartiţia intrapulmonară a aerului se ameliorează.

Din cauza modificării comportamentului elastic, travaliul respirator creşte foarte mult în emfizem. Cîteodată el devine atît de important, încît CO_2 produs la nivelul musculaturii respiratorii depăşeşte posibilităţile de eliminare alveolară şi acest gaz începe să se acumuleze în sîngele arterial, mărind insuficienţa respiratorie (27). Din cunoaşterea acestor date derivă anumite implicaţii terapeutice.

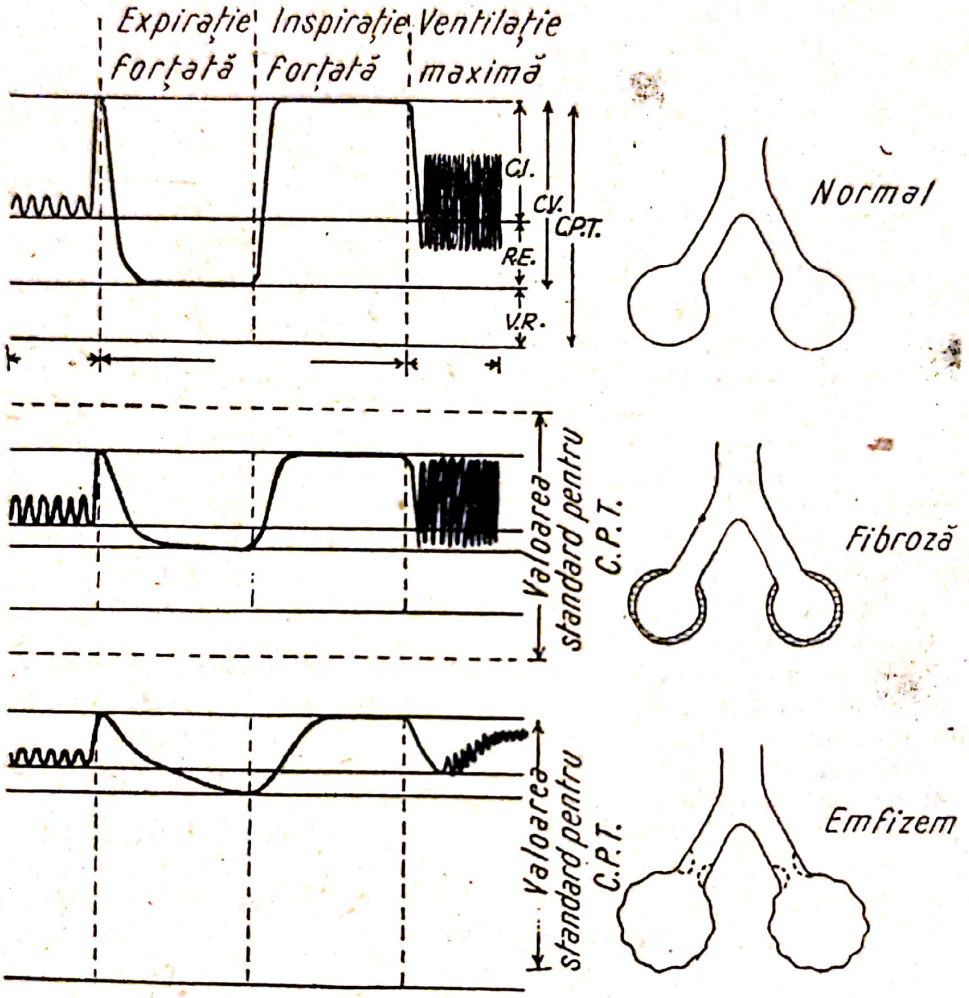


Fig. 2. — Spirogramele comparative ale unei persoane normale şi ale unor bolnavi cu disfuncţie ventilatorie obstructivă şi restrictivă (după Comroe).

Este inutilă şi chiar periculoasă aplicarea în emfizem numai a analepticelor respiratorii. Bradipneea emfizematosului apare ca adaptare la condiţiile sale mecanice particulare, caracterizate prin reducerea complianţei pulmonare dinamice şi creşterea rezistenţei viscoase. Stimularea centrilor respiratori, în aceste condiţii, va duce la o creştere excesivă şi ineficientă a travaliului respirator, agravînd hipoxia şi hipercapnia preexistente. Mult mai raţională este dezobstrucţia bronşică, tratamentul de urgenţă al oricărei infecţii supraadăugate şi înlăturarea efortului respirator suplimentar prin ventilaţie asistată.

Dispneea bolnavilor cu afecţiuni pulmonare interstiţiale (sindrom Hamman-Rich, sarcoidoză Besnier-Boeck, colagenoze, berilioză, azbestoză, plămîn de iradiaţie etc.), în discordanţă cu întinderea interesării parenchimatoase, nu

poate fi explicată decît prin modificarea proprietăţilor elastice pulmonare. Complianţa plămînului granulomatos prezintă valori mult mai reduse decît cele observate la persoanele sănătoase (0,081 l/cm H_2O), fiindcă în interstiţiul pulmonar se depune colagen, substanţă a cărei rezistenţă elastică este de 400 de ori mai mare decît a fibrei de elastină. Deoarece rezistenţa elastică variază direct proporţional cu gradul de distensie pulmonară, bolnavii cu leziuni interstiţiale se adaptează alegînd un tip respirator cu frecvenţă mare şi volum curent mic.

Insuficienţa respiratorie prin hipoventilaţie alveolară, rezultanta comună a tuturor tulburărilor de ventilaţie, se caracterizează prin : scăderea saturaţiei O_2 arterial (hipoxemie), creşterea presiunii parţiale a CO_2 (hipercapnie) şi reducerea pH-ului (acidoză). Ea poate fi consecinţa unor leziuni întinse care elimină porţiuni întregi pulmonare de la hematoză, aşa cum se observă în fibrozele avansate, neoplasme, pneumonectomii, revărsatele pleurale sau afecţiunile extrapulmonare (cifoscolioză, spondilită, obezitate). În acest caz disfuncţia ventilatorie ia forma restrictivă, caracterizată prin limitarea proporţională a capacităţii vitale, a capacităţii pulmonare totale, a aerului rezidual şi a ventilaţiei maxime (fig. 1). A doua formă de disfuncţie ventilatorie şi cea mai frecventă este cea obstructivă, care se observă la majoritatea bolnavilor cu bronşite cronice, astm bronşic, emfizem secundar bronhobronşiolitelor spastice. Diagnosticul acestui tip de disfuncţie ventilatorie se face pe baza deficitului spirografic important care afectează, în special, ventilaţia maximă şi V.E.M.S. (volum expirator maxim pe secundă), în timp ce capacitatea vitală este puţin modificată, iar aerul rezidual evident crescut, ceea ce face ca atît indicele de velocitate (V. Mx. %/C.V. %), cît şi indicele Tiffeneau (V.E.M.S. × 100/C.V.) să ia valori mici, în timp ce raportul dintre aerul rezidual şi capacitatea vitală este mult mărit (fig. 2). Disfuncţia ventilatorie exprimă însă tulburarea numai a ventilaţiei externe, fără a implica o alterare a homeostaziei gazelor respiratorii în sîngele arterial; în momentul apariţiei acesteia se poate vorbi despre hipoventilaţie alveolară prin disfuncţie ventilatorie obstructivă sau restrictivă.

Punînd de acord clasificarea insuficienţei respiratorii făcută de Comroe cu cea a lui Rossier, se pot identifica următoarele forme (fig. 3) :

Din schema prezentată în fig. 3 se observă că, pentru diagnosticul hipoventilaţiei alveolare, hipoxemia arterială reprezintă un indiciu mult mai puţin fidel decît hipercapnia, deoarece ea poate fi prezentă şi dacă ventilaţia alveolară este normală sau chiar crescută, ca în bolile cu tulburări de repartiţie, difuziune sau în cele cu amestec de sînge venos în circulaţia arterială. Bazat pe importanţa diagnostică şi prognostică a hipercapniei, Bühlmann face o clasificare a insuficienţelor respiratorii, în funcţie de severitatea acestui simptom, considerînd că :

Pa $CO_2 \leqslant 45$ mm Hg corespunde unei hipoventilaţii moderate, fără efecte secundare prea mari.

Pa $CO_2 \leqslant 50$ mm Hg defineşte hipoventilaţii alveolare importante.

Pa $CO_2 \leqslant 60$ mm Hg trebuie considerată ca hipercapnie severă care indică terapia intensivă de urgenţă şi folosirea respiraţiei asistate, cu excepţia bolnavilor în stare de hipoventilaţie alveolară cronică.

Pa $CO_2 \leqslant 70$ mm Hg reprezintă un pericol iminent de comă hipercapneică şi necesită, fără întîrziere, asistenţa respiratorie, chiar la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică (Pa CO_2 = presiunea parţială a bioxidului de carbon din sîngele arterial).

Dacă retenţia de CO_2 este rapidă şi masivă, apare coma hipercapneică (5); de regulă, însă, sindromul se instituie lent, fiind urmat de hipoxemie. Deficitul cronic de O_2 determină eliberarea a cel puţin două eritropoietine — una hipofizară, iar alta de origine plasmatică necunoscută — care stimulează mitozele şi maturaţia seriei eritrocitare, realizînd policitemia secundară. Gradul policitemiei este, de regulă, proporţional cu severitatea hipoxemiei, deşi la mulţi dintre bolnavii observaţi de noi, care prezentau concomitent suprainfecţii bronşice,

răspunsul policitemic a fost destul de slab, în ciuda hipoxemiei marcate, fapt explicat prin acţiunea inhibantă a infecţiei asupra hematopoiezei. De aceea şi tratamentul prin sîngerări repetate, preconizat anterior în poliglobuliile secundare din insuficienţa respiratorie cronică, şi-a redus mult indicaţiile. Într-adevăr, înţelegerea mecanismelor fiziopatologice de producere a acestui simptom a dus la înlocuirea sîngerărilor cu procedee de dezobstrucţie bronşică, restabilirea ventilaţiei alveolare şi oxigenoterapie judicioasă.

Insuficienţă pulmonară prin hipoventilaţie alveolară

- hipoxemie
- hipercapnie
- acidoză
- respiraţia în O_2 corectează hipoxemia, dar accentuează hipercapnia

a) disfuncţie ventilatorie obstructivă
b) disfuncţie ventilatorie restrictivă

Insuficienţă pulmonară de repartiţie

- hipoxemie
- normo- sau hipocapnie
- hipoxemia se corectează la efort sau respiraţie în O_2

Insuficienţă pulmonară prin tulburare de difuziune

- hipoxemie
- normo- sau hipocapnie
- hipoxemia se accentuează la efort, dar se corectează prin respiraţie în O_2

Insuficienţă pulmonară prin imixtiune venoasă

- hipoxemie
- normo- sau hipocapnie
- hipoxemia nu se corectează prin respiraţie în O_2

Fig. 3. — Clasificarea insuficienţei pulmonare.

Hipercapnia cronică face ca bioxidul de carbon în exces să fie fixat pe ţesutul cerebral, reducînd pH-ul celular. Dacă nivelul PCO_2 în substanţa nervoasă depăşeşte 75 mm Hg, pH-ul ţesutului cerebral ajunge sub 6,6—6,9 şi apar semne de depresiune a funcţiilor neuronale, evidenţiate prin alterarea traseelor electroencefalografice. Cercetări recente (22, 24) au arătat că factorul critic în producerea comei hipercapneice este pH-ul cerebral, ale cărui valori nu sînt perfect corelate nici cu Pa CO_2, nici cu pH-ul arterial, din cauza marii difuzibilităţi a CO_2. În aceste cazuri administrarea acetazolamidei poate fi periculoasă, deoarece favorizează fixarea de CO_2 în ţesuturi şi continuă să scadă pH-ul cerebral. Dimpotrivă, alcalinizarea prin gastrodializă sau perfuzii intravenoase cu soluţii alcaline previne sau ameliorează narcoza cu CO_2.

Agravarea hipercapniei provoacă, la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică, o vasoconstricţie periferică reflexă, cu hipertensiune arterială, reacţie precoce, intensă şi fidelă, care dispare o dată cu reducerea Pa CO_2. Dacă starea se prelungeşte, reacţia este înlocuită prin hipotensiune şi exhemie plasmatică,

cu colaps consecutiv. Concomitent se instalează hipersecreţia salivară şi mai ales bronşică care pot declanşa sindromul bronhoplegiei edematoase, adăugînd insuficienţei pulmonare preexistente un factor agravant de prim-ordin şi pot pune în pericol viaţa bolnavului, necesitînd instituirea traheostomiei şi a bronhoaspiraţiei de urgenţă.

Fără a insista asupra mecanismului decompensării ventriculare drepte din insuficienţa respiratorie cronică, amintim că în patogenia sa intervine, în primul rînd, hipertensiunea din mica circulaţie, declanşată pe cale reflexă de scăderea presiunii parţiale a O_2 din alveole. Într-adevăr, acest reflex arterioloconstrictor,

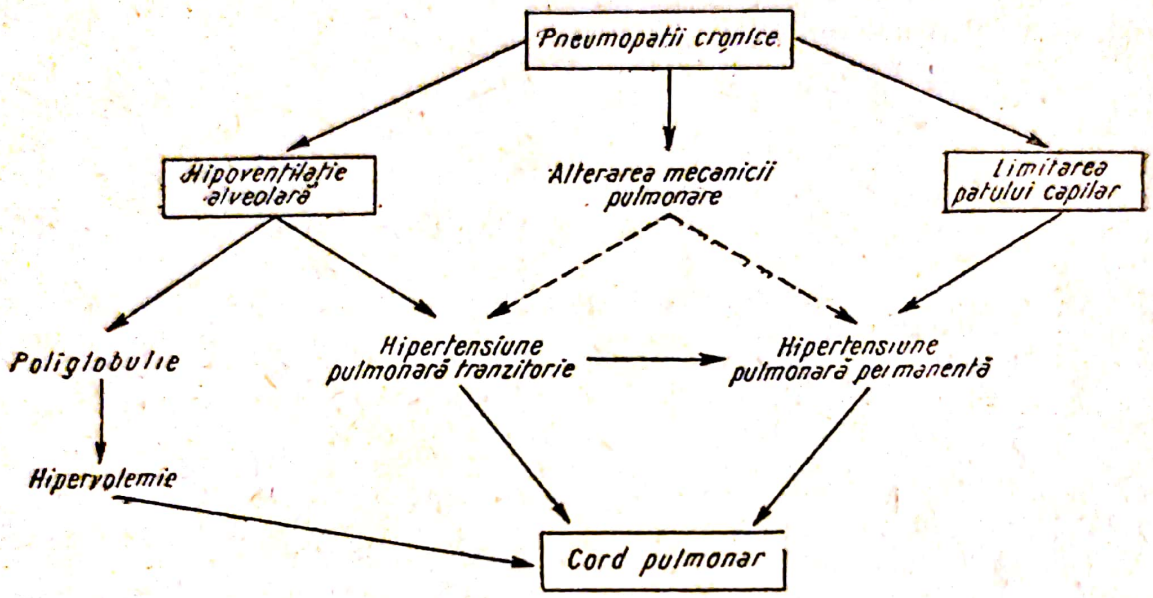


Fig. 4. — Mecanismul apariţiei şi decompensării cordului pulmonar.

descris de Von Euler în 1946, a adus o lumină nouă în fiziopatologia cordului pulmonar, subliniind importanţa episoadelor tranzitorii sau prelungite de hipoventilaţie alveolară în producerea şi întreţinerea decompensării cardiace şi, implicit a oxigenoterapiei în prevenirea acestei complicaţii (fig. 4). Rezistenţa şi capacitatea patului vascular pulmonar depind şi de volumul de aer din plămîni. Pe măsură ce volumul creşte, capacitatea micii circulaţii scade, iar rezistenţa vasculară creşte, în zona respiraţiei curente capacitatea vasculară fiind maximă şi rezistenţa minimă. Transformarea plămînului într-un ansamblu eterogen de zone hipo- şi hiperventilate, ca în emfizem, modifică profund condiţia hemodinamică, ducînd la creşterea globală a rezistenţelor în mica circulaţie şi suprasolicitare ventriculară dreaptă. De aceea în tratamentul decompensărilor ventriculare drepte se recomandă, în afară de corectarea hipoxemiei şi hipercapniei, şi reducerea efortului muscular excesiv, prin dezobstrucţie bronşică şi folosirea respiraţiei asistate, atunci cînd este cazul.

În lumina acestor date, principiile care stau la baza tratamentului insuficienţei respiratorii cronice sînt :

1. Asigurarea ventilaţiei alveolare adecvate prin folosirea procedeelor de dezobstrucţie bronşică (bronhodilatatoare, secretolitice, antibiotice, hormonoterapie etc.).

2. Restabilirea homeostaziei sanguine, respectiv combaterea hipoxemiei, hipercapniei şi acidozei.

3. Menţinerea sensibilităţii centrului respirator, mai ales la bolnavii cu hipercapnie cronică şi hipoestezie centrală faţă de acest stimul, prin folosirea analepticelor.

4. Înlăturarea travaliului respirator excesiv, prin ventilaţie asistată.

DEZOBSTRUCŢIA BRONŞICĂ

În funcţie de forma de boală sau de gravitate, precum şi în funcţie de predominanţa unuia sau altuia dintre factorii care concură la realizarea obstrucţiei, se va face punînd accentul pe metoda sau medicamentul cu care se poate obţine maximum de efect. Se înţelege că se va acţiona nu numai pe factorul predominant, ci şi pe cei accesorii, aceştia din urmă agravînd obstrucţia. Astfel, dacă factorul dominant al obstrucţiei este spasmul, el este însoţit, de regulă, de edem şi hipersecreţie şi, invers, dacă elementul dominant este hipersecreţia, cu timpul se instalează edemul şi eventual spasmul. În funcţie de boală se va pune accentul în special pe unul sau pe altul din mijloace (în astm se va acţiona asupra spasmului şi asupra edemului; în diskinezia traheobronşică hipotonă se urmăreşte reducerea hipersecreţiei şi a inflamaţiei; în bronhobronşiolitele spastice se va acţiona asupra tuturor mecanismelor, punînd accentul pe combaterea infecţiei).

Trebuie avut în vedere faptul că numai mijloacele medicale de dezobstrucţie nu sînt totdeauna suficiente. Astfel, în caz de astm cu hipersecreţie mucoasă şi aderentă, mijloacele medicale nu sînt eficiente, fiind necesară o dezobstrucţie mecanică prin bronhoaspiraţie. În acest fel, în funcţie de gravitate, aceeaşi boală generatoare de insuficienţă respiratorie într-o fază poate fi abordată medicamentos şi ulterior, prin manopere mai complicate.

Sînt o serie de sindroame obstructive, care, prin aspectul clinic, necesită de la început intervenţia metodelor mecanice dezobstructive (obstrucţie lobară cu atelectazie prin corp străin sau prin mobilizarea unui neoplasm endobronşic pediculat).

În vederea asigurării unei ventilaţii normale sînt utile şi metodele care acţionează asupra dinamicii aeriene intrabronşice sau asupra comportamentului elastic pulmonar consolidînd dezobstrucţia (gimnastica respiratorie, respiraţia asistată sau pneumoperitoneul). Dezobstrucţia recurge fie la medicamente, care combat spasmul, edemul, hipersecreţia şi infecţia bronşică, fie la procedee mecanice şi intervenţii chirurgicale.

Spasmul care domină tabloul clinic, în special în hipertoniile bronhiilor mici, se combate, în primul rînd, prin administrarea adrenalinei, în soluţie de 1 — 3‰, în aerosoli, 0,5 — 1 ml; se poate utiliza în special atunci cînd spasmul nu este însoţit de o hipersecreţie abundentă; utilizarea ei este indicată la majoritatea bolnavilor, întrucît resorbţia în circulaţie rămîne relativ redusă. Medicamentele de elecţie rămîn însă derivaţii adrenalinei (izopropilnoradrenalina, izoproterenolul ş.a.) care determină o relaxare a musculaturii bronşice, reducînd spasmul. Se recomandă administrarea lor (Bronhodilatin, Aludrin, Novodrin) sub formă de aerosoli (soluţie de 1%, 0,25 — 1 ml, în 2 ml ser fiziologic) sau tablete ţinute sublingual.

În afară de medicamentele arătate se poate administra şi efedrina (clorhidrat sau alcaloidul natural) sau efetonina (efedrină sintetică racemică), *per os*, parenteral sau în aerosoli. De menţionat că izopropilnoradrenalina poate da, în unele cazuri, fenomene neplăcute, manifestate sub formă de palpitaţii, dureri precordiale, stări de agitaţie şi uşoară creştere tensională, iar efedrina este total contraindicată în hipertensiunile arteriale sau la bolnavii la care, în cursul crizei bronhospastice, apar crize hipertensive. De menţionat că abuzul acestor substanţe poate genera consecinţe neplăcute (în ultimul timp, o serie de decese în starea de rău astmatic sînt puse pe seama exagerării administrării lor). Această tendinţă a bolnavului şi a medicului de a utiliza repetat drogurile este determinată de faptul că efectul lor durează puţin.

În grupa derivaţilor xantinici trebuie menţionată teofilinetilendiamina (Miofilin), care, de asemenea, are o acţiune bronhodilatatoare. Se administrează fie *per os*, 0,40 g/zi, intravenos, de 2 ori cîte 0,24 g, sau în aerosoli (ultima cale are o acţiune mai slabă). Tot aici trebuie menţionată aminofilina (0,2 g de trei ori/zi, *per os*, 0,25 g intravenos sau 0,6 g rectal). Aceste medicamente au o acţiune netă de reducere a bronhospasmului, scăzînd sensibilitatea musculaturii netede bronşice la acetilcolină sau histamină (acţiune bruscă şi de scurtă durată).

O altă grupă de medicamente cu acţiune bronhodilatatoare şi uşor antihistaminică are drept reprezentant kelina, principiu activ din *Ammi Visnaga*. Se administrează fie *per os*, 120 — 160 mg/zi (4 — 6 tablete), fie în injecţii, intramuscular, 0,5 g/injecţie.

Tratamentul medicamentos al bronhospasmului se va adapta în funcţie de efectul asupra bolnavului, recomandîndu-se alternarea simpaticomimeticelor cu derivaţii xantici sau furanocromonă, în vederea evitării unei administrări prelungite a aceluiaşi preparat (obişnuinţă, fenomene nocive). Hipersecreţia este şi ea un factor care contribuie la instalarea şi menţinerea obstrucţiei bronşice.

Eliminarea secreţiilor şi a exsudatelor bronşice stagnante (în special cele ale lobului inferior) poate fi uşurată prin punerea bolnavului în poziţie declivă, după ce, în prealabil, s-au administrat aerosoli bronhodilatatori. De obicei, însă, secreţiile sînt atît de aderente şi vîscoase, încît este necesar să se recurgă la substanţe secretolitice şi fluidifiante, dintre care trebuie menţionate, în primul rînd, tripsina şi α-chemotripsina. Atît tripsina, cît şi α-chemotripsina au o valoare complexă în edem, hipermucoreea bronşică şi stările inflamatoare bronşice. Ambele enzime au o acţiune antiinflamatoare destul de importantă. Enzimele acţionează hidrolizînd legăturile peptidice ale acizilor aminaţi bazici (tripsina) sau ale celor aromatici (α-chemotripsina).

În funcţie de calea de administrare se utilizează, predominant, fie acţiunea proteolitică (aplicare locală), fie acţiunea antiinflamatoare (în administrare generală). Pentru dezobstrucţii, tripsina şi α-chemotripsina se utilizează în special în aerosoli, de 2 ori/zi, cîte 50 mg, sau intramuscular 25 mg; de asemenea, se pot administra şi intravenos. Administrarea în aerosoli are efectele cele mai bune şi nu prezintă decît foarte rareori fenomene de iritaţie bronşică, peribucală sau a fundului gîtului (se recomandă imediat după aerosoli clătirea atentă a gurii şi a regiunii peribucale). În caz de administrare intravenoasă sau intramusculară (la bolnavii la care aerosolii nu pot fi utilizaţi) efectul secretolitic este mai redus, iar accidentele sînt mai frecvente, putînd fi atît locale (durere), cît şi generale (senzaţii de sufocare, cianoză, cefalee). Din observaţiile noastre reiese că administrarea endobronşică este net superioară celei parenterale, observîndu-se o marcată fluidifiere a sputei şi o potenţare indirectă a antibioticelor, prin permeabilizarea conductelor aeriene. α-chemotripsina se administrează în doze de 2,5—5 mg, în aerosoli, sau intramuscular. Unii autori recomandă asocierea ei cu 5 mg dezoxiribonuclează.

În afară de tripsină şi α-chemotripsină, tot în scop litic se pot utiliza streptodornaza şi streptokinaza, care duc la o liză importantă a materialului purulent vîscos, prin depolime-

Scanned with OKEN Scanner

rizarea dezoxiribonucleoproteinei şi a acidului dezoxiribonucleic (în cazul streptodornazei nemijlocit, iar în cazul streptokinazei, prin intermediul unui factor plasmatic); se administrează local în aerosoli cu un debit redus (5—6 l/min.) şi timp de inhalaţie prelungit (10—15 minute); cantitatea administrată este de 1 000 000 u. streptodornază şi 25 000 u. streptokinază. Din experienţa noastră am ajuns la concluzia că deseori administrarea acestor enzime poate induce o serie de fenomene neplăcute, manifestate sub formă de febră, accentuarea fenomenelor obstructive şi creşterea hipoxiei. Ne explicăm aceasta prin liza masivă a secreţiilor, care duce la resorbţii toxice şi la accentuarea obstrucţiei; această obstrucţie necesită un efort de tuse mai mare pentru eliminarea secreţiilor şi un consum de oxigen sporit, ceea ce determină accentuarea hipoxiei. În prezent se mai recomandă un agent proteolitic — asperchinaza (din *Aspergillus aryzae*), administrată *per os* (capsule a 300 u., cu efecte secretolitice remarcabile). O substanţă care ajută eliminarea secreţiilor prin modificarea tensiunii superficiale a acestora şi deci fluidifierea lor este Alevairul, amestec pe bază de polimer etoxilat de formaldehidă, asociat cu octofenol terţiar, bicarbonat de sodiu şi glicerină. Se administrează, în special cînd sînt secreţii abundente şi foarte vîscoase, 3—5 ml, la 2—3 ore interval sau nebulizat în 500 ml timp de 4 ore. Administrarea se poate face timp de 24 de ore, substanţa fiind netoxică. Alevairul scade tensiunea superficială a sputei, iar atmosfera saturată în vapori de apă, care pătrunde o dată cu substanţa, împiedică deshidratarea secreţiilor, uşurînd expectoraţia.

În concluzie, se poate afirma că enzimele proteolitice şi detergenţii au indicaţia majoră în obstrucţiile bronşice, determinate sau însoţite de secreţie bronşică aderentă, şi eventual de fenomene bronhoplegice care împiedică eliminarea secreţiilor.

În afara acestor mijloace medicamentoase se mai pot utiliza aerosoli cu iodură de K în soluţie de 0,1%, precum şi expectorante clasice cu benzoat de Na (2—4 g/zi) şi acetat de amoniu (2—3 g/zi). Simpla administrare de ser fiziologic în aerosoli, de asemenea, poate fluidifica sputa. De menţionat că aerosolii în perioada timpului rece trebuie să fie încălziţi, deoarece aerosolii reci pot produce efecte nocive, prin mărirea iritabilităţii bronşice.

Întrucît hipersecreţia bronşică este aproape întotdeauna însoţită de infecţie, este necesară şi combaterea acesteia. Aceasta se va face prin administrarea de antibiotice, în raport cu antibiograma sau rezultatul clinic obţinut. Se administrează în

special penicilina, 400 000—800 000 u., în aerosoli, asociată cu 0,5 g streptomicină. Antibioticele cu spectru larg (cloramfenicol, tetraciclină) sînt recomandate atunci cînd, după administrarea penicilinei şi a streptomicinei, nu se obţine nici un rezultat; se administrează *per os* (2—3 g/zi), utilizarea lor în aerosoli fiind dificilă, din cauza lipsei unui solvent corespunzător sau din cauza iritaţiei bronşice.

În ultimul timp, prin administrearea de sulfamide cu acţiune întîrziată (Orisul, Madribon), se obţin rezultate superioare chiar antibioticelor. Indicaţia lor de elecţie o constituie cazurile în care trebuie menţinută o dezobstrucţie şi evitate puseurile supurative bronhiolare (bolnavii cu bronhopatii cronice dispneizante). Se dă timp de aproxamativ 10—12 zile (3 tablete în prima zi, 2 a doua zi şi cîte una în celelalte zile).

Tot în legătură cu prevenirea obstrucţiei prin infecţie se recomandă, în perioada anotimpului rece, cure discontinue de antibiotice, sulfamide cu efect întîrziat şi autovaccin. O schemă de tratament ar putea fi următoarea : 10 zile tetraciclină, cîte 0,5 g/zi (în două prize), apoi la 10 zile Orisul (vezi schema), după care se va face, timp de o lună, autovaccin din spută, în doze progresive, intramuscular; după terminare se reia ciclul de la început.

În general, antibioticele trebuie însoţite de celelalte medicamente dezobstructive, iar dacă administrarea se face endobronşic, se recomandă ca ele să fie precedate de aerosoli bronhodilatatori sau secretolitici. În felul acesta acţiunea lor este mai eficace, dezobstrucţia se face mai uşor, iar ameliorarea ventilaţiei mai rapid. Tot în legătură cu antibioticele sînt păreri care afirmă că dozele mari au o acţiune iritantă pe bronhii.

O medicaţie dezobstruantă de elecţie, în special în hipertoniile bronşice, este corticoterapia, care combate spasmul, edemul şi hipersecreţia bronşică. Se administrează ca terapeutică de asociere în doza de 20—30 mg Prednison sau dacă este vorba de crize bronhospastice acute, ACTH (50—100 mg/zi, din care 25—50 mg în perfuzie lentă în 300 ml glucoză 5%). În cazurile grave se poate utiliza hemisuccinatul de hidrocortizon (25 mg, în perfuzie lentă în 300 ml glucoză 5%).

În afară de mijloacele medicamentoase, în cazurile de insuficienţă pulmonară acută sau acutizată, dezobstrucţia se poate face prin bronhoaspiraţie sau traheostomie.

Aspiraţia pe sondă se face în special cînd secreţiile sînt abundente însă fluide, dar greu eliminabile, din cauza unei importante componente bronhoplegice. Dificultatea constă în faptul că secreţiile vîscoase şi aderente determină obstrucţia sondei şi

imposibilitatea eliminării. În general, este preferabil ca în prealabil să se facă o fluidifiere a lor prin medicamente. Bronhoaspiraţia este metoda cea mai indicată de dezobstrucţie mecanică. Are dezavantajul că nu poate aspira decît secreţiile din bronhiile mari, de aceea şi în cazul ei este preferabilă o fluidifiere prealabilă, dacă secreţiile sînt prea aderente şi situate predominant în bronhiole. Nu trebuie uitat că dezobstrucţia bronhoscopică este indicată şi în cazurile de obstrucţie cu corpi străini endobronşici sau neoplazie. De asemenea, pe cale bronhoscopică poate fi influenţat edemul mucoasei prin badijonare locală cu adrenalină.

Traheostomia în ultimul timp ia o răspîndire din ce în ce mai mare, întrucît permite: eliminarea obstacolului propriu, cu înlăturarea rezistenţei respiratorii a ei, reducerea presiunilor intratraheale şi intrapleurale şi reducerea spaţiului mort cu 65%. În afară de aceasta traheostomia uşurează aspiraţia secreţiilor pe sondă şi permite o administrare mai facilă a medicaţiei sub formă de aerosoli. Indicaţiile majore ale traheostomiei sînt bronhoobstrucţiile, în cazul insuficienţelor pulmonare acute sau cronice acutizate, în care există o componentă bronhoplegică, şi mai ales în stările comatoase. Efectele dezobstrucţiei trebuie întotdeauna menţinute şi consolidate prin gimnastică respiratorie, metodă veche care-şi menţine actualitatea. Cu ajutorul gimnasticii, care va fi adaptată tipului disfuncţiei ventilatorii ce a generat insuficienţa respiratorie (în caz de disfuncţie restrictivă se pune accent pe inspiraţie, iar în caz de disfuncţie obstructivă pe expiraţie), se obţin: ameliorarea excursiilor toracice şi diafragmatice, reducerea dispneei şi tahipneei, creşterea aerului curent şi a ventilaţiei maxime, o mai bună adaptare la efort şi, într-un cuvînt, o respiraţie mai economică. Tehnica este simplă şi constă în inspiraţie pe nas şi expiraţie profundă pe gură, cu relaxarea musculaturii toracice şi activarea celei abdominale, mai ales în expiraţie. Ritmul respirator trebuie să fie lent, iar în faza finală a expiraţiei eliminarea aerului este ajutată de presiunea bimanuală exercitată pe regiunea superioară a abdomenului şi inferioară a toracelui. Gimnastica trebuie făcută progresiv şi avînd grijă să nu se sincronizeze activitatea musculaturii abdominale cu a celei toracice.

RESTABILIREA HOMEOSTAZIEI SANGUINE

În fazele avansate ale pneumopatiilor cronice sau emfizemului, cînd disfuncţia ventilatorie devine atît de importantă, încît generează sindromul hipoventilaţiei alveolare, sau cînd

tulburarea de repartiţie a aerului şi sîngelui în plămîni ajunge să se repercute evident asupra Pa O_2, Pa CO_2 şi pH-ului arterial, terapia trebuie să aibă în vedere nu numai asigurarea ventilaţiei alveolare, ci şi corectarea hipoxemiei, hipercapniei şi acidozei. Dezideratul acesta devine şi mai stringent în cazul decompensărilor cardiorespiratorii acute, declanşate de episoade infecţioase bronşice intercurente, observate deseori la pulmonarii cronici şi care netratate la timp şi corect, favorizează apariţia comei hipercapneice, punînd în pericol viaţa bolnavului.

Oxigenoterapia

Oxigenoterapia reprezintă, fără îndoială, unul dintre factorii care au modificat fundamental tratamentul şi prognosticul insuficienţei respiratorii cronice. Îmbogăţirea aerului inspirat în oxigen duce la creşterea presiunii sale parţiale la nivelul alveolei şi, implicit, la mărirea gradientului de presiune a acestui gaz între alveolă şi sîngele capilar. Prin aceasta difuziunea oxigenului se va face mult mai uşor, chiar în pneumopatiile cronice interstiţiale, cu sindrom de bloc alveolocapilar. În plus, oxigenul în exces pătrunde şi în teritoriile alveolare insuficient ventilate, corectînd pe această cale atît tulburarea de repartiţie, cît şi hipoventilaţia alveolară.

Creşterea presiunii parţiale a O_2 din alveolă influenţează nu numai curba de saturaţie a hemoglobinei, ci şi cantitatea de oxigen dizolvat în plasmă, uşurînd difuziunea gazului din sînge spre ţesuturi, datorită creşterii gradientului de presiune a O_2 între cele două sectoare (11, 23). Ameliorarea concentraţiei O_2 din alveolă înlătură hipertensiunea reflexă din mica circulaţie, reducînd travaliul ventriculului drept (fig. 5). În sfîrşit, oxigenoterapia are acţiune favorabilă directă asupra sistemului nervos, care nu poate lua oxigenul din sînge decît la presiuni parţiale foarte mari şi care este deci primul care suferă în cursul hipoxemiei.

Bazat pe aceste considerente, s-a preconizat în ultimii ani tratamentul cu oxigen sub presiune (hiperbaric), nu numai în infarctul miocardic sau chirurgia cardiacă, ci şi în pneumopatiile cronice (4, 19). După cum se observă în fig. 6 se consideră că dacă se administrează O_2 100% la 3 atmosfere, atît plasma sanguină, cît şi lichidul interstiţial sînt suprasaturate cu O_2 în soluţie. În această condiţie respiraţia se face prin difuziune, permiţînd apnee de 2—3 minute, fără scăderea oximetriei. Deşi metoda a stîrnit la început entuziasm, ea are însă suficiente puncte vulnerabile. Astfel, în emfizemul avansat, din cauza

creşterii spaţiului mort fiziologic, chiar dacă se administrează O_2 sub presiune, acesta se diluează în mare măsură şi se repartizează intrapulmonar atît de rău, încît nu reuşeşte să asigure o concentraţie alveolară suficientă, întreţinînd cercul vicios al decompensării respiratorii. Afirmaţia rămîne valabilă şi pentru tulburările de transfer alveolocapilar, anemii, defectele de difuziune prin membrana hematiei, reducerea timpului de contact

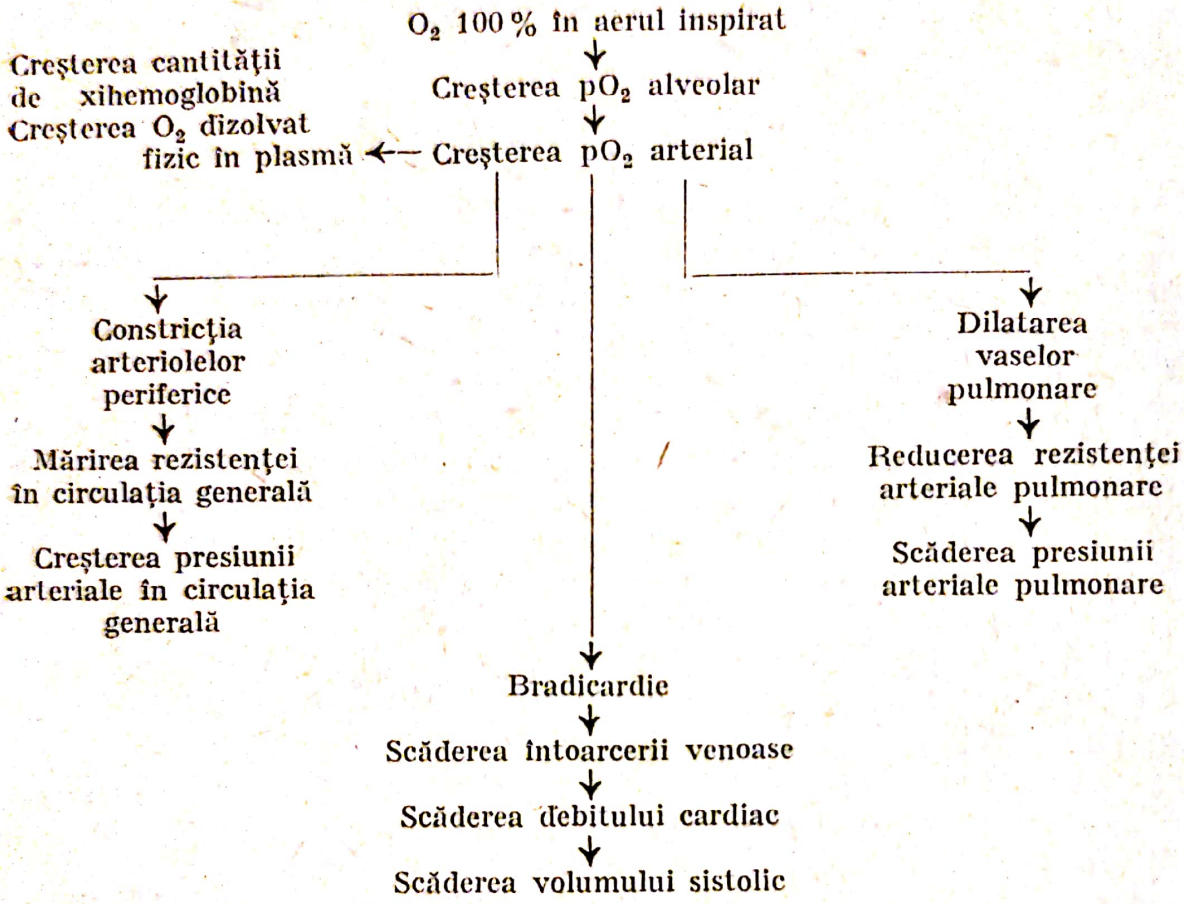


Fig. 5. — Efectele oxigenoterapiei.

dintre sîngele capilar şi aerul alveolar, şuntajele vasculare etc. Folosirea metodei la pulmonarii cronici este şi mai riscantă, deoarece poate provoca hiperdistensia sacilor alveolari sau a bulelor emfizematoase. În timpul decompresiei, din cauza comportamentului elastic inegal, zonele chistice pot reţine O_2 sub presiune, ducînd la ruptura parenchimului, cu embolii gazoase consecutive. La aceşti bolnavi se recomandă folosirea oxigenoterapiei hiperbarice la presiuni reduse de 1/4—1/2, pînă la maximum 2 atmosfere. Un alt risc este administrarea unei concentraţii prea mari de oxigen care provoacă modificări în plămîn care merg, de la simpla îngroşare a membranei alveolare, pînă la pneumonia de oxigen sau chiar edem pulmonar,

care agravează insuficienţa respiratorie. Se mai citează, de asemenea, în oxigenoterapia hiperbarică accidente de tip nervos, datorită inhibiţiei unor enzime din ciclul metabolismului aerob (6, 18, 23).

Mînuirea corectă a oxigenului în insuficienţa respiratorie constituie o problemă dificilă, deoarece se ştie că, la bolnavii cu hipercapnie, sensibilitatea centrului respirator faţă de acest stimul major (în condiţii normale) scade şi întregul control al respiraţiei este preluat de chemoreceptorii carotidieni şi aortici, sensibili la variaţiile Pa O_2. În acest caz, înlăturarea bruscă a hipoxemiei prin oxigenoterapie intempestivă este urmată de un rezultat în aparenţă paradoxal : rărirea extremă sau oprirea respiraţiei. Scăderea minut-volumului respirator are ca urmare creşterea importantă a presiunii parţiale de bioxid de carbon din sîngele arterial şi acidoza respiratorie, la început compensată prin sistemele-tampon, ulterior decompensată. Acidoza este agravată şi prin faptul că oxihemoglobina este mai acidă decît hemoglobina redusă. Oxigenoterapia, brutală şi prelungită sau administrată în cazul în care indicaţia terapeutică nu a fost judicios stabilită, poate fi deci urmată de rezultate paradoxale, ducînd la hipoventilaţie alveolară şi accentuînd hipercapnia şi acidoza respiratorie, care pot evolua către tabloul marii intoxicaţii cu CO_2 (26, 28). Concomitent, se observă tulburări cardiovasculare care constau în hipotensiune şi bradicardie, ambele de origine centrală, din cauza suprimării bruşte a stimulului hipoxic, precum şi a efectului depresiv direct al oxigenului asupra centrilor vasomotori. În această situaţie se înrăutăţesc şi condiţiile hemodinamice din mica circulaţie, deoarece acţiunea hipotensoare a oxigenului este frenată sau chiar înlocuită printr-o reacţie hipertensivă ce pare legată de hiper-

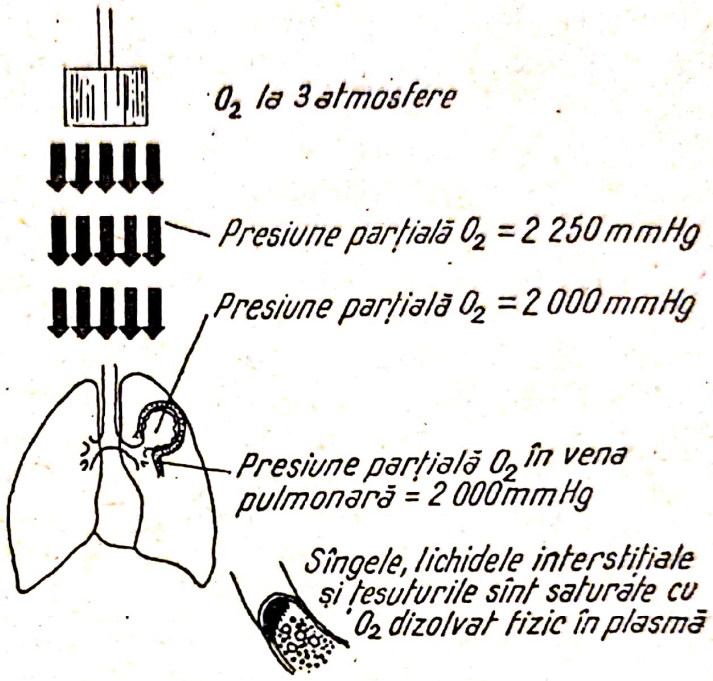


Fig. 6. — Acţiunea oxigenoterapiei hiperbarice (după Hitchcock).

capnie. Sindromul se însoţeşte de tulburări senzoriale, motorii şi psihice, care pot merge pînă la coma hipercapneică.

Dacă aspectul acut al „apneei la O_2" este cunoscut datorită naturii sale dramatice, depresiunea moderată centrală este poate chiar mai periculoasă, din cauza evoluţiei sale latente. În Institutul de medicină internă am observat acest sindrom la bolnavii cu scleroemfizem pulmonar grav şi echilibru respirator precar şi am putut evita riscul comei hipercapneice administrînd oxigenul discontinuu, în concentraţie progresivă şi asociindu-l cu analeptice respiratorii, proceduri de dezobstrucţie bronşică şi, în cazurile extreme, cu respiraţie asistată.

Practic, procedura se aplică diferit în funcţie de severitatea insuficienţei respiratorii, respectiv de nivelul PaO_2, iar pericolul devine evident cînd acesta depăşeşte 60 mm Hg. Pentru a evita riscul narcozei cu CO_2, concentraţia iniţială a oxigenului în aerul inspirat trebuie să fie mică (15—20%), crescînd cu 2% la fiecare 3 ore, pînă se atinge 30%. De preferat este administrarea cu mască sau prin sonda nazală cu debit de 2,5 l/min., crescînd cu 0,5 l la fiecare 3—4 ore, pînă la 5 l/min. Dacă bolnavul tolerează concentraţia de O_2, se poate administra O_2 şi prin procedeele de rutină. În clinică, administrăm bolnavilor oxigen umezit, eventual folosit ca vehicul pentru aerosoli bronhodilatatori sau detergenţi. Metoda este indicată, în special, în formele medii şi severe de insuficienţă respiratorie, cînd se administrează O_2 în concentraţii progresive între 25 şi 35% Dacă bolnavul nu tolerează această proporţie, ea poate fi redusă pînă la 21% şi, dacă şi în această condiţie retenţia de CO_2 se accentuează, se va trece la traheostomie şi ventilaţie asistată.

Oxigenoterapia trebuie, deci, să urmărească corectarea hipoxemiei, evitînd retenţia concomitentă a bioxidului de carbon. În acest scop, ea va fi totdeauna asociată cu combaterea spasmului bronşic şi a sindromului infecţios, precum şi cu metode care să permită menţinerea excitabilităţii centrului respirator. S-a propus astfel inhalarea unui amestec de 93—95% O_2 cu 5—7% CO_2; totuşi, emfizematoşii răspund destul de slab la acest procedeu. Ca test de eficienţă a oxigenoterapiei, Gorbunkova propune urmărirea continuă a curbelor de saturaţie în O_2 arterial. În insuficienţa respiratorie cronică, aceste curbe sînt uneori hiperbolice sau chiar liniare, iar în timpul inhalării de O_2 se deplasează în sus, reluîndu-şi forma normală de S.

Pentru oxigenoterapia ambulatorie, Cotes (10) propune un aparat portativ care poate furniza O_2 cu debit reglabil, în mod continuu sau intermitent, acţionînd manual o valvă plasată la

capătul tubului. Acest procedeu a permis supravieţuirea, timp de 4 ani, a 23 de bolnavi din 34, observîndu-se ameliorarea capacităţii de adaptare la efort şi a *clearence*-ului pulmonar de N_2.

Eliminarea bioxidului de carbon

Eliminarea bioxidului de carbon este favorizată de folosirea inhibitorilor anhidrazei carbonice, dintre care acetazolamida a intrat de cîţiva ani în arsenalul terapeutic curent.

Diuramidul este o sulfamidă sintetizată de Roblin în 1950. Administrarea a 0,5 g este urmată de creşterea diurezei şi a eliminării renale de Na, K şi bicarbonaţi, determinînd alcalinizarea urinii pînă la un pH = 7,3—7,5. Bioxidul de carbon sanguin şi natremia scad şi într-o mai mică măsură kaliemia şi cloremia. Folosirea sa repetată duce la atenuarea efectului, iar creşterea dozei poate da naştere la acţiuni secundare nedorite, ca reducerea eliminării renale de citraţi, favorizînd precipitarea calciului în căile urinare. Asupra secreţiei gastrice, acetazolamida are acţiune bifazică, reducîndu-i iniţial aciditatea şi crescînd-o ulterior (5). Sub influenţa inhibitorilor anhidrazei carbonice, transportul O_2 este profund modificat; cresc impresionant cantitatea dizolvată fizic în plasmă şi compuşii carbamino şi scad bicarbonaţii (7) (fig. 7). Deşi se afirmă în general că doza terapeutică obişnuită nu inhibează anhidraza carbonică din hematii totuşi Mithofer observă că, la 30 de minute după administrarea unei doze mai mari de acetazolamidă, activitatea anhidrazei eritrocitare era redusă cu 98% şi presiunea parţială a CO_2 tisular crescuse cu 9 mm Hg, cu toată creşterea concomitentă a ventilaţiei alveolare şi eliminării de CO_2. Ba mai mult chiar hiperventilaţia pare atribuită acumulării bioxidului de carbon la nivelul centrului respirator, datorită defectului de transport. În utilizarea prelungită a acetazolamidei apare astfel un gradient între PCO_2 din ţesuturi şi sîngele arterial, pe de o parte, şi între sînge şi aerul alveolar,

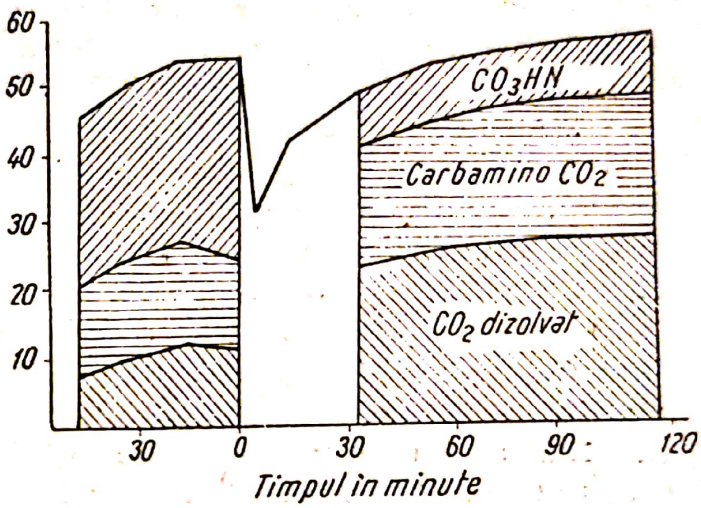


Fig. 7. — Formele de transport al CO_2 în sînge, înainte şi după acetazolamidă (după Cain).

pe de altă parte. Îşi găsesc astfel explicaţia cîteva cazuri clinice, în care am observat exacerbarea insuficienţei respiratorii şi chiar apariţia comei hipercapneice după acetazolamidă. Din cauza alcalinizării relative, la nivelul capilarului pulmonar, curba de disociere a HbO_2 se deplasează la stînga, ducînd la creşterea saturaţiei arteriale în O_2; la nivelul ţesuturilor însă, ca urmare a acidozei, curba îşi revine în poziţia iniţială, îngreunînd cedarea de O_2.

Diclorfenamina (Darinide) este o sulfonamidă diclorbenzenică, sintetizată de Thomson în 1958, care are aceeaşi acţiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice. Se administrează în doze de 50 mg, de 3—4 ori/zi (200 mg), în cure prelungite de 10—14 zile. Sub influenţa ei se observă o creştere a amplitudinii respiratorii şi pe această cale a ventilaţiei alveolare, în timp ce frecvenţa este puţin modificată. Mecanismul prin care inhibitorii anhidrazei carbonice modifică funcţia pulmonară formează încă subiect de discuţie în literatura de specialitate. Christensen (8) observă că, după folosirea medicamentului, paralel cu ameliorarea ventilaţiei alveolare, conţinutul în CO_2 plasmatic scade, de asemenea pH-ul, iar saturaţia O_2 creşte puţin, mai ales dacă era foarte mică iniţial (sub 80%) (fig. 8). Sodiul şi clorul plasmatic rămîn nemodificate, în timp ce potasiul scade uşor. Uneori filtratul glomerular creşte, la fel ca şi eliminările urinare de Na, K şi mai ales de CO_2. S-ar putea deci presupune că acţiunea primară a diclorfenaminei constă în blocarea reabsorbţiei bicarbonaţilor la nivelul tubului renal, cu natriureză şi diureză osmotică consecutivă şi cu scăderea pH-ului extracelular (acidoză renală). Această reducere a pH-ului tisular ar putea avea acţiune stimulantă asupra centrului respirator, independentă de CO_2. De altfel şi tipul de bradipnee amplă pe care-l produce este asemănător celui din acidoza metabolică (8). Nicol şi Pride (27) folosesc substanţa la 17 bolnavi cu insuficienţă respiratorie cronică şi obţin rezultate bune, dar recent, Dorris, Olivia şi Rodman (12) îi studiază efectul pe 11 emfizematoşi şi observă instalarea unei acidoze severe, de tipul celei prezentate schematic în fig. 8. Otis şi Riley au arătat că în acidoza respiratorie, printr-un mecanism compensator, organismul poate elimina un volum suplimentar de CO_2, chiar cu o ventilaţie alveolară redusă şi deci cu un efort muscular mic. Administrarea nejudicioasă a diclorfenaminei provoacă hiperpnee, mărind excesiv travaliul respirator şi deci „preţul eliminării bioxidului de carbon". Sînt de semnalat şi cîteva efecte secundare, gastrointestinale sau nervoase.

În acidozele severe care însoţesc hipercapniile importante, unicul mod de corectare eficientă este ventilaţia asistată (21, 23). În aceste cazuri administrarea opiaceelor este deosebit de periculoasă, deoarece, pe de o parte, măresc disfuncţia ventila-

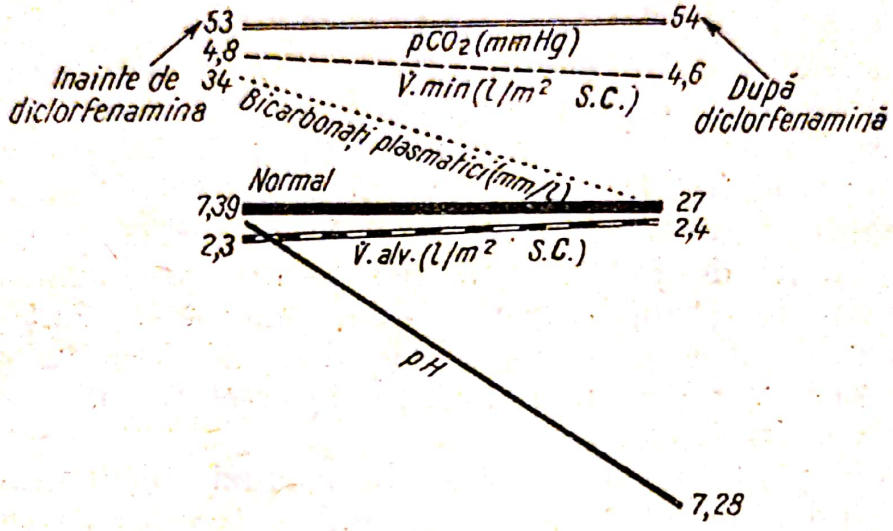


Fig. 8. — Răspunsul terapeutic la diclorfenamină în cazul unui emfizem obstructiv sever. Se remarcă apariţia unei acidoze metabolice decompensate (după Dorris).

torie, favorizînd instalarea bronhoplegiei edematoase, iar pe de alta, deprimă centrii respiratori. S-a încercat corectarea acidozei respiratorii prin perfuzii cu lactat, carbonat sau bicarbonat de Na, totuşi ele nu reuşesc să compenseze tulburările cardiocirculatoare şi umorale (creşterea catecolaminelor etc.), nici să influenţeze pH-ul lichidului cefalorahidian (29).

Recent s-a încercat în tratamentul acidozei respiratorii folosirea substanţelor tampon organice, dintre care trihidroximetilamina (THAM) s-a dovedit, experimental, capabilă de a reduce PCO_2 arterial şi de a creşte pH-ul (22).

THAM este o bază organică slabă care la pH-ul 7,4 este 80% disociată, combinîndu-se cu CO_2 sanguin şi formînd bicarbonat. Substanţa este deci un tampon efectiv, reuşind să crească pH-ul şi să corecteze, temporar, acidoza observată în emfizemul pulmonar obstructiv. Paralel cu creşterea pH-ului arterial, ventilaţia de repaus a bolnavilor scade, fenomen explicat prin hipoestezia centrală a acestor bolnavi la variaţiile PCO_2, ceea ce face ca celulele lor bulbare să fie, probabil, mai sensibile la alcaloză.

Deşi eliminarea CO_2 la nivelul plămînului nu se face în condiţii optime, din cauza reducerii ventilaţiei, totuşi excesul de CO_2 se pierde prin rinichi, sub formă de bicarbonaţi.

O altă ipoteză ar fi cea după care THAM deprimă centrul respirator prin acţiune toxică directă; împotriva acestei posibilităţi pledează însă efectul tranzitor (22).

Mecanismul de acţiune al substanţei este încă discutabil. Se ştie că hipercapnia cronică face să crească depozitele tisulare de CO_2, în special la nivelul encefalului, oaselor şi musculaturii scheletale. Dacă concentraţia CO_2 în sîngele circulant scade, gradientul dintre ţesuturi şi sînge creşte, favorizînd eliminarea substanţei din celule. Soluţia de trihidroximetilamină are pH-ul 10,38 şi face legăturile dintre CO_2 şi constituenţii organismului uşor reversibile. În timpul perfuziei cu THAM, cantităţi mari de CO_2 sînt deplasate din ţesuturile saturate şi eliminate prin rinichi sau plămîn, chiar dacă conţinutul în CO_2 sanguin nu e prea scăzut. De altfel această valoare este în continuă variaţie reprezentînd interrelaţia dintre aport, depozite şi eliminare.

THAM poate fi administrat în perfuzii intravenoase sau *per os*, fiind bine tolerat şi, în general, netoxic, deşi se citează hipoglicemii sau tetanii tranzitorii, mai ales după folosirea dozelor mari.

MENŢINEREA SENSIBILITĂŢII CENTRULUI RESPIRATOR

Este necesară mai ales în timpul oxigenoterapiei care măreşte riscul narcozei cu CO_2 la emfizematoşi, indicîndu-se un analeptic ideal care să mărească ventilaţia alveolară, fără creştere exhaustivă a travaliului respirator. Totuşi, în practică nu s-a descoperit încă această substanţă, fiecare stimulent respirator prezentînd avantaje şi dezavantaje proprii.

Micorenul şi-a cîştigat un rol terapeutic, recunoscut în ultimii ani. El este format dintr-un amestec de săruri alkiloiminice de acizi graşi, cu formula dimetil-amido-N-crotonil-α-etil amidobutiric, şi acţionează ca analeptic aproape electiv al centrilor respiratori. Injectarea intravenoasă a 0,225 mg produce o creştere evidentă, dar de scurtă durată, a volumului curent şi a ventilaţiei alveolare, cu ameliorarea corespunzătoare a $PaCO_2$ şi a saturaţiei arteriale în O_2 (32). În hipertensiunea pulmonară secundară hipoxiei alveolare, sub acţiunea Micorenului se produce o îmbunătăţire a compoziţiei aerului alveolar şi, ca urmare, o scădere a presiunii în mica circulaţie, deşi, în doza aplicată, Micorenul nu are nici un efect cardiocirculator (21) (fig. 9). El este un puternic stimulent al centrului

respirator şi secundar analeptic, antagonizînd efectul depresiv al morfinei, cloral-hidratului şi barbituricelor. Toxicitatea sa este de 3 — 4 ori mai mică decît a pentazolului, deci limita de utilizare de 3—4 ori mai mare.

În perfuzie lentă intravenoasă, în doze variind între 450 şi 1 800 mg, timp de cîteva ore, substanţa produce o hiperventilaţie prelungită care persistă şi după întreruperea perfuziei, prevenind şi ameliorînd depresiunea centrală, datorită inhalării prealabile de amestecuri îmbogăţite în O_2. Nu se observă nici sinergisme, nici antagonisme între Micoren şi CO_2; eficacitatea analepticului este însă în funcţie de gradul de reactivitate a centrilor nervoşi, răspunsul obţinut fiind cu atît mai mic, cu cît reactivitatea centrală este mai scăzută. Încercările de administrare intramusculară sau perorală nu au dat rezultate prea bune. La bolnavii conştienţi, Micorenul poate produce, cîteodată, efecte secundare dezagreabile, dar tranzitorii. Un alt dezavantaj al analepticului constă în creşterea excesivă a travaliului respirator şi a „costului" în O_2 al respiraţiei, agravînd decompensarea. De aceea este bine ca analepticul să se administre sub oxigenoterapie.

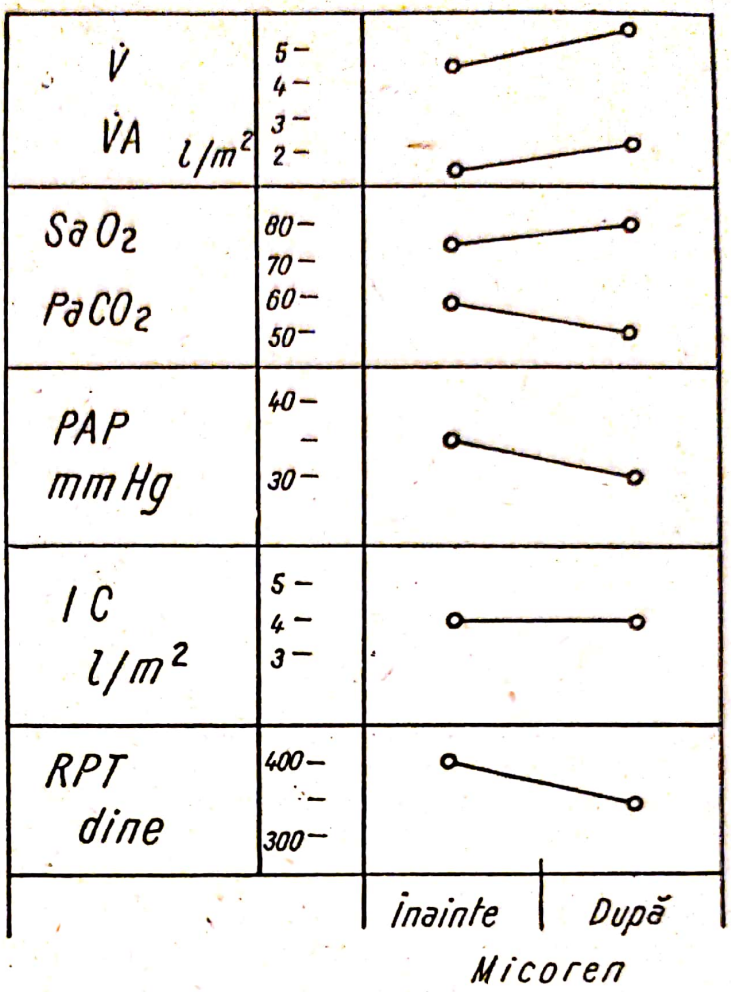


Fig. 9. — Variaţiile parametrilor funcţiei pulmonare după administrare de Micoren.
$\dot{V}$ — ventilaţia de repaus; $\dot{V}A$ — ventilaţia alveolară; SaO_2 — saturaţia arterială în O_2; $Pa\,CO_2$ — presiunea parţială a CO_2 în sîngele arterial; PAP — presiunea arterială pulmonară medie; IC — indicele cardiac; RPT — rezistenţa pulmonară totală (după Tartulier).

Cropropamida, unul dintre constituenţii Micorenului, provoacă, de asemenea, creşterea ventilaţiei globale şi respectiv

a celei alveolare, fără mărirea exhaustivă a travaliului respirator. Această stimulare intensă, dar tranzitorie, poate fi asemănată cu cea a ventilaţiei asistate. Asociată cu oxigenoterapia, reduce rezistenţa totală vasculară şi hipertensiunea din mica circulaţie la emfizematoşi cu cord pulmonar cronic.

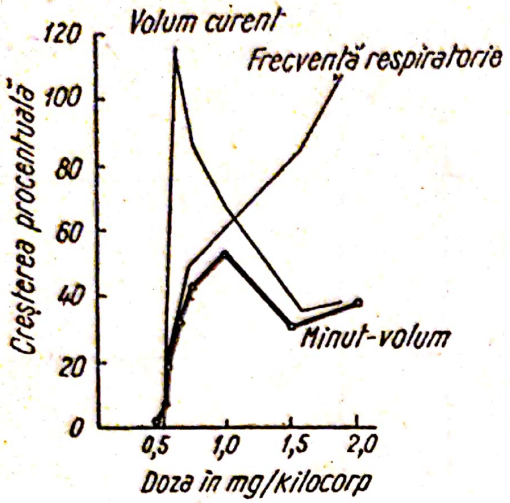


Fig. 10. — Răspunsul la Ethamivan; modificările ventilaţiei de repaus, ale volumului curent şi frecvenţei respiratorii (după Miller).

Niketamida, administrată peroral sau intravenos, 10—15 mg, ameliorează ventilaţia alveolară, în special prin creşterea volumului respirator curent fiind folositoare atît în tratamentul de atac, cît şi în cel de întreţinere, timp de 2—3 săptămîni. Ca şi Micorenul, poate agrava insuficienţa respiratorie, prin mărirea „costului" în O_2 al respiraţiei (13).

Ethamivanul (dietilamida acidului vanilic) este un stimulent corticobulbar care creşte frecvenţa, dar mai ales profunzimea respiraţiilor (fig. 10). El produce un răspuns respirator prompt puternic, invariabil şi cu puţine efecte secundare. Ca şi alte analeptice, Ethamivanul este totodată un agent de trezire, folositor în come sau în intoxicaţii barbiturice. Efectul său principal constă în creşterea profunzimii respiraţiilor; totuşi, în bradipneele accentuate se observă şi accelerarea ritmului respirator. În majoritatea cazurilor răspunsul apare după injectarea intravenoasă a 50—100 ml, lent în 30—60 de secunde. Dacă nu s-a obţinut răspuns satisfăcător, se pot administra încă 25—50 mg, după 8—10 minute. Dacă şi la dubla stimulare răspunsul rămîne mic, se poate bănui o depresiune centrală deosebit de accentuată. De regulă, doza iniţială serveşte drept ghid pentru continuarea ulterioară a tratamentului prin perfuzii cu aproximativ 25% din prima doză/min. Efectul perfuziilor poate fi prelungit prin administrare peroralâ la 3—4 ore; totuşi, procedeul nu e recomandat la emfizematoşii cu retenţie cronică de CO_2, dar fără deprimare centrală. Ca efecte secundare s-au semnalat: prurit la locul de inoculare, fibrilaţie musculară, tuse, care poate fi utilă favorizînd eliminarea secreţiilor bronşice. Fiind lipsit de efecte cardiocirculatoare specifice, Ethamivanul poate fi administrat şi la bolnavii cu şoc sau cu infarct miocardic recent (2, 24).

Amifenazolul (Daptazolul), administrat în perfuzii intravenoase, în doze de 150 mg, determină creşterea bruscă a minut-volumului respirator, datorită aproape exclusiv accentuării profunzimii respiraţiei; efectul este însă tranzitoriu. Pe cale peroralã sau administrat intramuscular are acţiune mai lentă, efectul maxim fiind atins ceva mai tîrziu, iar durata fiind mai lungă. În stările comatoase, Amifenazolul readuce bolnavul în stare lucidă, probabil prin stimulare corticală. În cîteva cazuri s-au observat vărsături sau senzaţii de arsură a feţei, efecte tranzitorii şi de mai mică intensitate decît după Niketamidă (16, 20).

Dimeflina (3 metil, 7 metoxi, 8 dimetil-aminometil-flavonă) are acţiune stimulentă asupra respiraţiei, ameliorează, concomitent, irigatul coronarian, este spasmolitică pe fibra musculară netedă (asemănător papaverinei) şi nu modifică rezistenţa vasculară periferică. La emfizematoşi produce o creştere a ventilaţiei alveolare şi a eliminării de CO_2, cu normalizarea saturaţiei arteriale în O_2, a $PaCO_2$ şi pH-ului. Se administrează 30—40 mg în perfuzii, în timp de 2 ore, urmate de stimulare centrală discontinuă, prin injectarea intramusculară a 16 mg, la 4—5 ore (3).

Pentru a înlătura depresiunile centrale, produse de morfină, se foloseşte, pe lîngă Megimid, Ritalinul (30 mg), care măreşte metabolismul cerebral. El este nu numai stimulent respirator, ci şi agent de trezire, făcînd în scurt timp bolnavul conştient şi alert.

ÎNLĂTURAREA TRAVALIULUI RESPIRATOR EXCESIV

Scopul respiraţiei asistate constă în înlocuirea travaliului respirator excesiv şi neeconomic printr-o proteză mecanică care permite depăşirea rezistenţelor elastice şi neelastice toracopulmonare, favorizînd pătrunderea aerului în alveole şi desfăşurarea normală a schimburilor gazoase. Pentru aceasta se folosesc metode care acţionează intermitent, numai în timpul inspiraţiei, sau continuu, în ambii timpi respiratori.

Respiraţia artificială înlocuieşte nu numai activitatea musculară, dar, ceea ce este mai important, însăşi funcţia de reglare a centrilor respiratori. Ca orice terapie substitutivă, ea poate fi nocivă prin exces sau prin insuficienţă. Prin exces determină hiperventilaţia alveolară, eliminarea masivă a bioxidului de carbon şi colapsul circulator; prin insuficienţă, nu

Scanned with OKEN Scanner

reuşeşte să înlăture hipoventilaţia alveolară cronică şi întreţine retenţia de CO_2 şi acidoza, cu toate consecinţele sale nefaste.

Fără a intra în amănunte tehnice, reamintim că respiraţia asistată trebuie să respecte cîteva principii, şi anume :

— asigurarea unui minut-volum reglabil şi adaptabil la nevoile organismului ;
— volumul respirator să fie repartizat uniform între diferitele teritorii alveolare ;
— volumul ventilat efectiv de bolnav să poată fi continuu controlat ;
— presiunea pozitivă inspiratorie şi cea negativă expiratorie să poată varia independent faţă de modificările volumului sau ale frecvenţei respiratorii, respectiv cu aceleaşi diferenţe de presiune să se poată asigura debite respiratorii mai mari, atunci cînd nevoile organismului le cer ;
— diferenţa de presiune între respiraţie şi inspiraţie, ca şi frecvenţa respiratorie să fie adaptate condiţiilor funcţionale ale organismului ;
— cu ajutorul acestui procedeu să se poată administra amestecuri de aer şi oxigen în diferite proporţii ;
— aparatul să permită reluarea respiraţiei spontane ;
— atunci cînd starea bolnavului face necesară incanularea traheei, aerul inspirat să poată fi saturat cu vapori de apă.

Plămînul de oţel. În categoria protezelor care acţionează modificînd ritmic presiunea aplicată la exteriorul toracelui, se disting trei tipuri de aparate : tancul respirator sau plămînul de oţel, cuirasa şi patul basculant. Dintre acestea, plămînul de oţel a fost folosit şi în tratamentul insuficienţei respiratorii cronice. Aparatul generează un ciclu respirator care nu poate fi controlat de bolnav, aplicînd asupra toracelui o presiune care variază sinusoidal. Deşi sînt cercetători care au obţinut rezultate favorabile cu această procedură, concretizate în ameliorarea pH-ului, a Pa CO_2 şi a saturaţiei arteriale în O_2, pe care le atribuie îmbunătăţirii repartiţiei intrapulmonare a aerului, ele par mai degrabă legate de reducerea travaliului respirator şi a producerii de CO_2 la acest nivel (1). În general, s-a observat că este foarte greu ca bolnavul să-şi regleze tipul respirator la cel aplicat de proteză, probabil din cauză că alternanţa sinusoidală nu corespunde respiraţiei normale a emfizematosului. Pentru a înlătura dezavantajele lipsei de control din partea bolnavului, s-a construit un tip de proteză care foloseşte semnalele electromiografice recoltate de la bolnav ; experienţa în acest domeniu este însă destul de limitată. Harries şi Tyler (17) preconizează un servorespirator care este capabil să aplice presiuni transpulmonare proporţionale cu volumul curent, viteza inspiratorie şi viteza expiratorie a bolnavului, precum şi cu combinaţia acestor trei parametri şi obţin rezultate bune la 18 emfizematoşi.

Metodele endotraheale permit asistenţa unui singur timp respirator (respiraţia sub presiune pozitivă intermitentă) sau a întregului ciclu. Dintre protezele mai cunoscute, citãm pe

cele cu frecvenţă fixă şi cele cu frecvenţă variabilă, care, la rîndul lor, sînt de 2 tipuri : relaxatoare manometrice (pulmotorul Dräger, polimatul etc.) şi relaxatoare volumetrice (aparatul Rosenstiel-Pesty-Richard, pulmonatul etc.) (23, 25).

În insuficienţa respiratorie severă, prima măsură terapeutică o constituie traheotomia şi instalarea unui tub cu diametru mare, care permite atît reducerea spaţiului mort, cît şi aspiraţia secreţiilor endobronşice. Prin acest procedeu, saturaţia arterială în O_2 poate creşte uneori considerabil (de la 41 la 75%) (21).

Respiraţia sub presiune pozitivă intermitentă (I.P.P.B.). Administrarea corectă a acestei proceduri presupune buna înţelegere a principiilor care-i stau la bază. Din datele de mecanică pulmonară se ştie că viteza respiratorie variază direct cu volumul pulmonar. La persoanele normale, valorile maxime ale vitezei curentului de aer sînt situate către vîrful capacităţii vitale, în zona aerului complementar. În emfizem însă, viteza maximă expiratorie se întîlneşte la presiuni transpulmonare mici, respectiv în zona respiraţiilor curente. Deoarece nu există nici o probă că emfizematosul nu ar fi capabil să efectueze travaliul respirator necesar pentru a atinge această viteză şi deoarece expiraţia sa obişnuită se face la viteză maximă, se consideră că aplicarea mecanică a unei presiuni negative în timpul expiraţiei este insuficientă, ba, mai mult, ar putea fi chiar nocivă, prin colabarea suplimentară sau chiar închiderea bronhiolelor mici. Din această cauză puţine dintre protezele folosite în emfizem asistă faza expiratorie, cum este valva Seeler, folosită de Sieker şi colab. Autorii comunică rezultate clinice bune, pe care le verifică experimental, pe un model mecanic pulmonar; procedura nu a intrat, totuşi, în uzul clinic.

Administrarea presiunii pozitive intermitente în timpul inspiraţiei se face cu valva Bird care are rezistenţe foarte mici şi permite modificarea debitului de aer, în timp ce respiratorul Engström face posibil şi controlul volumului inspirat. Se recomandă ca tratamentul să înceapă cu o presiune pozitivă inspiratorie mică (5 cm H_2O) şi să crească, progresiv, pînă la 10—30 cm, tatonîndu-se nivelul optim de presiune pentru fiecare bolnav. Dacă bolnavul rezistă la asistenţa respiratorie, se preconizează injectarea morfinei intravenos, care suprimă activitatea centrilor respiratori. O altă problemă importantă este reglarea debitului. Cercetări teoretice şi experimentale au arătat că, în caz de creştere a rezistenţei viscoase din căile aeriene, introducerea rapidă a unui debit mare de aer poate ridica brusc presiunea intratoracică, la volume relativ mici, scăzînd eficienţa ventilaţiei alveloare (21). Pentru evitarea acestui efect nefavo-

Scanned with OKEN Scanner

rabil şi mai ales a introducerii unui volum inspirator ineficient, se recomandă folosirea debitelor mici, între 10 şi 20 l/min. (fig. 11). Deşi metoda are destule puncte criticabile ca : retenţia intrapulmonară de aer, tulburările circulatoare secundare etc., totuşi introducerea sa constituie o realizare importantă

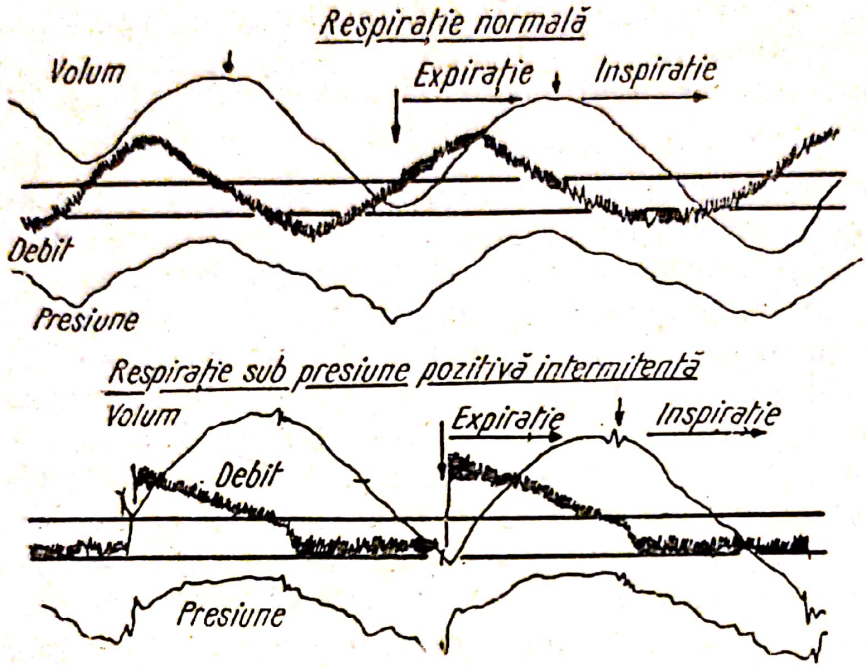


Fig. 11. — Variaţiile volumului curent, ale debitului de aer şi presiunii intrapulmonare, în cursul respiraţiei normale şi al celei sub presiune pozitivă intermitentă. Din cauza modificării comportamentului mecanic al plămînului emfizematos, creşterea debitului peste o anumită limită va duce la scăderea volumului (după Lyons).

nu numai în insuficienţa respiratorie cronică, ci şi în cea acută, tranzitorie, din criza de astm. Ea poate fi cuplată cu oxigenoterapia sau cu introducerea de aerosoli bronhodilatatori sau secretolitici. Dacă este folosită în bune condiţii, respiraţia sub presiune pozitivă intermitentă este urmată de ameliorarea respiraţiei intrapulmonare şi a ventilaţiei alveolare, fapt care se repercută prin corectarea hipoxemiei şi hipercapniei. Concomitent scad travaliul respirator şi, mai ales, ,,costul'' în O_2 al respiraţiei. De aceea Lyons (21) o recomandă la orice bolnav cu insuficienţă respiratorie cronică, dacă pH-ul coboară sub 7,35 şi $PaCO_2$ depăşeşte 65 mm Hg.

Stimularea mecanică a tusei se poate face prin exercitarea unei variaţii de compresiune asupra peretelui toracic cu ajutorul unui plămîn de oţel modificat, fie prin exsuflarea bruscă, după insuflarea aerului în căile respiratorii (22). Primul procedeu pre-

vede introducerea bolnavului în plămînul de oţel, în care se creează treptat o depresiune de —40 mm Hg. Reducerea bruscă a depresiunii comprimă toracele, determinînd o expiraţie rapidă cu viteză mare, asemănătoare tusei. Procedura se poate efectua în cicluri de 6—8 mişcări de tuse/min., timp de jumătate de oră, care se repetă de 3—5 ori/zi (31).

Pe cale endrobronşică, se insuflă aer la presiune de + 40 mm Hg şi se exsuflă la 0 mm, fie chiar la —40 sau —60 mm Hg, realizîndu-se o decompresiune brutală, prin care se îndepărtează cantităţi apreciabile de secreţie, favorizînd dezobstrucţia bronşică, ameliorarea mecanicii pulmonare şi, pe această cale, reducerea travaliului respirator.

BIBLIOGRAFIE

(Selecţionată)

1. Bader M. E., Bader R. A. şi colab. — *J. Lab. clin. Med.*, 1963, vol. 62, nr. 1, p. 31.
2. Băicoianu S., Bungeţianu Gh. — *Viaţa med.*, 1963, nr. 17, p. 1 213.
3. Bailey W. P., Brinkman C. L. — *Amer. J. med. Sci.*, 1962, vol. 244, nr. 6, p. 744.
4. Binet L., Bour M., Rispe R. — *Presse méd.*, 1964, nr. 24, p. 1 427.
5. Bleich H. L., Berkman P. M., Schwartz W. B. — *J. clin. Invest.*, 1964, vol. 43, nr. 1, p. 11.
6. Brandis S. A., Piloviţkaia V. N. — *Fiziol. Zh.* (*Mosk.*,), 1962, vol. 48, nr. 4, p. 455.
7. Cain S. M., Otis A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1961, vol. 16, nr. 6, p. 1 023.
8. Christensen P. J. — *Lancet*, 1962, nr. 7 235, p. 881.
9. Comroe J. M., Forster R. E., Dubois A. R., Briscoe W. A., Carlsen E. — Die Lunge — Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1964.
10. Cotes J. E. — *Lancet*, 1963, nr. 7 290, p 1 075.
11. Dolezal V. — *Physiol. bohemoslov.*, 1962, vol. 11, nr. 2, p. 149.
12. Dorris R., Olivia J. V., Rodman Th. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 36, nr. 1, p. 79.
13. Dulfano M. J., Segal M. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 185, nr. 2, p. 69.
14. Ebert R. V., Pierce J. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 184, nr. 6, p. 490.
15. Feinisilver O. — *Curr. ther. Res.*, 1962, vol. 4, nr. 4 , p. 165.
16. Fruhman — *Med. Klin.*, 1964, nr. 12, p. 474.
17. Harries J. R., Tyler J. M. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 36, nr. 1, p. 68.
18. Heppleston A. G., Sinnett J. D. — *Lancet*, 1964, nr. 7 343, p. 1 135.

Scanned with OKEN Scanner

19. Hitchcock C. L., Harris R. H., Haglin J. J. — *Dis. Chest.*, 1964, vol. 44, nr. 6, P. 622.
20. Little G. N. — *Brit. med. J.*, 1962, nr. 1, p. 223.
21. Lyons M. A., Becker W. H., Torres G. E. — *Amer. J. Med.*, 1964, vol. 36, p. 62.
22. Manfredi F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1960, vol. 173, p. 999.
23. Marinescu V., Litarczek G., Setlacec D., Fotiade B. — Resuscitarea respiratorie şi cardiacă, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1963.
24. Miller M. J., Hand B. M., Crellin J. A. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, nr. 2, vol. 5, p. 689.
25. Murz R. — *Disch. med. Wschr.*, 1963, nr. 35, p. 1 672.
26. Noehren Th. M., Barach A. L., Brantigan O. C., Smart R. H. — *Dis. Chest.*, 1964, vol. 45, nr. 5, p. 492.
27. Nicol H. W., Pride N. MB. — *Lancet*, 1961, nr. 7 183, p. 906.
28. Racoveanu Carmen — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 1963, vol. 4, nr. 2, p. 146.
29. Revol A., Cassan G. şi colab. — *Poumon*, 1963, nr. 3, p. 277.
30. Rîmniceanu R., Jelea Al. — *Med. interna* (*Buc.*), 1962, nr. 1, p. 87.
31. Said S. T., Banergee C. M. — *Amer. J. Med.*, 1962, vol. 33, nr. 6, p. 845.
32. Tartulier M., Deyrieux F. — *Poumon*, 1963, vol. 19, nr. 9, p. 1 035.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ACTUAL AL CARDIOPATIEI CORONARIENE

Dr. Viorica Dobreanu-Enescu

Termenul de cardiopatie coronariană (ischemică) se aplică tuturor manifestărilor clinice determinate de leziunile sistemului arterial cardiac. Cauza cea mai comună a acestor leziuni este ateroscleroza, care se întîlneşte în aproximativ 95% dintre sindroamele coronariene. Patogenia ei, complexă şi polietiologică, nu este încă elucidată şi continuă să fie extrem de controversată. O serie de autori incriminează alteraţiile metabolismului lipidic, alţii tulburările de coagulabilitate. Cercetările recente au evidenţiat rolul factorilor hemodinamici (6). Există de asemenea studii care sugerează participarea peretelui arterial în aterogeneză, admiţîndu-se că acumularea lipidelor este favorizată de reducerea activităţii sistemelor enzimatice parietale. Aceasta la rîndul ei poate fi condiţionată genetic sau produsă de un dezechilibru hormonal, de alimentaţie sau de *stress*-urile neuropsihice (6).

Aspectele clinice depind de localizarea, gradul extinderii şi rapiditatea cu care se dezvoltă stenoza sau ocluzia arterelor coronare, dar şi de gradul în care circulaţia colaterală poate compensa aceste modificări.

Termenul de cardiopatie coronariană a determinat o preocupare disproporţionată în legătură cu aspectele anatomice ale bolii, în detrimentul factorilor neuroreglatori şi metabolici (53). Stenoza şi ocluzia coronariană pot lipsi în unele cazuri. La examenele necropsice s-au găsit focare necrotice diseminate şi infarcte de diferite dimensiuni, fără obstrucţia ramurilor coronariene corespunzătoare (53). De altfel Master (36) a atras atenţia de repetate ori asupra leziunilor necrotice subendocardice care pot apărea în absenţa ocluziei coronariene, iar experimental s-au produs leziuni similare cu cele din cardiopatia ischemică prin injecţii cu adrenalină şi noradrenalină la animale cu vase intacte (28).

Factorul primordial în declanşarea manifestărilor clinice coronariene este discrepanţa dintre aportul de oxigen şi consumul miocardic. Consumul de oxigen miocardic depinde de tensiunea parietală, deci de dimensiunile cardiace, de frecvenţa cardiacă şi presiunea arterială, fiind dominat de activitatea sistemului

Scanned with OKEN Scanner

nervos simpatic (52, 53). Vasele coronariene sînt foarte sensibile faţă de nevoile de oxigen ale miocardului, astfel încît fluxul sanguin este în corelaţie directă cu consumul de oxigen. Cînd creşte activitatea simpatică — adrenergică, în condiţii de *stress*, consumul de oxigen miocardic se măreşte. Dacă vasele coronariene sînt normale, nevoile crescute sînt asigurate prin vasodilataţia compensatoare. Ori de cîte ori creşte fluxul coronar scade extracţia de oxigen pe unitatea de flux, creşte tensiunea capilară de oxigen şi inima este mai bine oxigenată. Chiar în prezenţa unei vascularizaţii intacte, unele teritorii miocardice (regiunea subendocardică ventriculară stîngă şi septul) au o irigaţie insuficientă, din cauza presiunii intraventriculare ridicate şi a contracţiei sistolice care comprimă ramificaţiile intramurale. Aceste zone, extrem de vulnerabile, sînt expuse la pericolul anoxiei, ori de cîte ori consumul miocardic de oxigen întrece o anumită limită critică. În cazul cardiopatiei coronariene, vulnerabilitatea acestor zone, handicapate din punct de vedere hemodinamic, este maximă, deoarece, distensibilitatea vasculară fiind deficitară, fluxul coronarian devine inadecvat, în condiţii de *stress*. Cel mai fidel indiciu de circulaţie inadecvată îl constituie creşterea extracţiei de oxigen pe unitatea de flux şi scăderea saturaţiei de oxigen a sîngelui venos coronarian. Rezultă hipoxia ţesutului miocardic. Producerea anaerobă de energie fiind limitată, eliberarea catecolaminelor în cantitate crescută poate precipita apariţia necrozei subendocardice, prin mărirea excesivă a consumului de oxigen, prin scurtarea fluxului coronarian diastolic şi prin pierderea ionilor de potasiu în zonele anoxice (53). Hormonii corticosuprarenali şi tiroidieni intensifică efectele aminelor simpatice.

Ori de cîte ori fluxul sanguin nu satisface nevoile metabolice miocardice, rezultă insuficienţa coronariană, care reprezintă substratul funcţional al cardiopatiei coronariene (63). În declanşarea insuficienţei coronariene intervin factorii care alterează brusc lumenul vascular, cum sînt hemoragiile subintimale sau tromboza ocluzivă şi *stress*-urile care modifică nevoile miocardice de oxigen sau eficienţa circulaţiei coronariene. Cercetări recente au arătat că nu contează prea mult schimbarea dimensiunilor cardiace, cît mai ales mărirea contractilităţii miocardice, a debitului cardiac şi a conţinutului miocardic de catecolamine (53). Vasospasmul coronarian neurogenic este tot mai puţin admis ca un mecanism alternativ în producerea insuficienţei coronariene. Cauzele precipitante obişnuite sînt efortul fizic, frigul, emoţiile, un puseu hipertensiv, tahicardia accentuată, digestia, hipoglicemia sau fumatul. Mai pot interveni anemia, afecţiunile digestive, hipertiroidismul şi infecţiile de focar.

Manifestarea clinică cea mai comună a cardiopatiei coronariene este durerea anginoasă. În funcţie de prezenţa sau absenţa ei, se descriu două forme clinice (27):

— cardiopatia coronariană dureroasă, cu trei aspecte evolutive (angorul de efort, infarctul miocardic recent sau vechi şi sindromul coronarian intermediar);

— cardiopatia coronariană nedureroasă cu evoluţie latentă, asimptomatică sau cu manifestări nespecifice, caracteristice tuturor leziunilor miocardice cronice (insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm sau de conducere).

Tratamentul curent cuprinde, pe de o parte, măsurile profilactice, îndreptate împotriva celor mai importanţi factori patogeni şi, pe de altă parte, măsurile specifice, adaptate în raport cu diferitele tipuri clinice şi stadii evolutive ale cardiopatiei coronariene.

I. *TRATAMENTUL PROFILACTIC*

1. Controlul bolilor predispozante şi al factorilor favorizanţi. Hipertensiunea arterială, diabetul şi obezitatea pot fi influenţate prin măsuri terapeutice adecvate, întîrziind sau

înlăturînd efectul lor agravant asupra procesului coronarian. În schimb, factorii favorizanți cei mai binecunoscuți (ereditatea, vîrsta și sexul) sînt puțin modificați de tratament. Deși s-a sugerat că diferența dintre sexe poate fi influențată prin administrarea estrogenilor (61), această măsură terapeutică este discutată (45) și necesită studii pentru verificarea utilității sale.

Datele statistice au pus în evidență o incidență crescută a bolii la subiecții cu *stress*-uri psihice repetate (1, 43, 52, 53, 59). Pe de altă parte, o serie de observații clinice și experimentale au arătat că nivelul colesterolului seric se află sub controlul sistemului nervos central (19, 24, 39, 40), sistemul nervos simpatic constituind veriga efectoare principală (1, 11, 48, 51). Acesta acționează prin descărcarea catecolaminelor (50, 51, 52) care pot interveni în producerea aterosclerozei cornariene printr-un mecanism complex, mărind nivelul lipidelor serice prin mobilizarea din depozite, favorizînd pătrunderea lor în peretele arterial, prin lezarea intimei (8, 18), și crescînd tendința la tromboză prin scurtarea timpului de coagulare asociată cu scăderea activității fibrinolitice (59). Catecolaminele pot leza intima direct, prin acțiunea lor hipoxemiantă (51), și indirect, prin alterarea capilarelor parietale (37).

În ceea ce privește *stress*-urile psiho-emoționale, deși este greu de stabilit cantitativ rolul lor fiziopatologic, se pot lua, totuși, cîteva măsuri eficiente împotriva lor. În fixarea programului de viață trebuie să ținem seama de personalitatea bolnavilor și de condițiile lor familiale. Se recomandă multă moderație în legătură cu activitatea intelectuală, viața afectivă și fumatul. În cazul cînd au profesii care-i expun la eforturi intense de ordin fizic sau intelectual și în special munci de răspundere, cu stări permanente de tensiune psihică, bolnavii vor fi sfătuiți să-și schimbe, în limita posibilităților, felul muncii. Adesea însă este extrem de greu să-i convingem să renunțe la obiceiurile lor. Întrucît sedentarismul are un răsunet nociv asupra activității simpatico-adrenergice și predispune la dezvoltarea aterosclerozei coronariene, se indică o viață fizică activă, adecvată cu capacitatea individuală de efort. În formele incipiente de cardiopatie coronariană, dă rezultate bune cultura fizică medicală (43).

2. Regimul alimentar. Studiile epidemiologice și clinice au dovedit rolul alimentației în producerea dislipidemiei (43) și a aterosclerozei coronariene, atît prin cantitatea de grăsimi consumate, cît și prin tipul grăsimilor ingerate; de aceea, în prezent, se consideră că riscul de a face o cardiopatie coronariană poate fi legat și de dietă (69, 70). Raportul dintre grăsimile saturate și nesaturate din regimul alimentar constituie un factor reglator important în ce privește nivelul lipidelor serice (62, 69,

Scanned with OKEN Scanner

70). Însă dieta modernă, datorită procedeelor industriale de rafinare a grăsimilor şi de extracţie a făinei, se caracterizează printr-un deficit de acizi graşi nesaturaţi, contribuind la dezvoltarea aterosclerozei. Reducerea colesterolului sanguin prin mijloace dietetice, asociată cu reducerea greutăţii corporale poate influenţa extinderea aterosclerozei coronariene. Prin urmare, regimul raţional trebuie să fie hipolipidic, hiposodat şi hipocaloric, fiind bazat mai mult pe carne slabă, produse lactate degresate, fructe şi legume. Dieta bogată în produse vegetale scade reabsorbţia colesterolului din intestin. Grăsimile nu trebuie să depăşească 30% din totalul caloriilor din 24 de ore. În prezent există o perioadă de mare entuziasm pentru acizii graşi nesaturaţi şi se recomandă înlocuirea grăsimilor saturate animale cu grăsimi nesaturate vegetale sau de peşte (34, 62). Se vor înlătura din alimentaţie ouăle, smîntîna, viscerele, derivatele din lapte gras, făinoasele şi zahărul. Acestea din urmă accelerează sinteza grăsimilor saturate endogene, dacă aportul caloric nu este destul de redus. Întrucît obezitatea impune inimii un travaliu suplimentar, slăbirea este obligatorie la toţi subiecţii supraponderali.

3. Medicaţia hipolipemiantă acţionează prin mecanisme variate: 1) blochează absorţia grăsimilor alimentare; 2) inhibează biosinteza colesterolului endogen; 3) accelerează degradarea şi utilizarea lipidelor la nivelul ţesuturilor; 4) stimulează excreţia lipidelor; 5) dispersează macrolipoproteinele serice aterogene (7, 20).

a) Absorbţia intestinală a colesterolului poate fi redusă prin acţiunea unor steroli vegetali, a unor răşini schimbătoare de ioni şi a neomicinei.

β-*Sitosterolul*, fitosterolul cel mai des utilizat, intră în competiţie cu esterificarea intestinală a colesterolului, inhibîndu-i absorbţia. Cu toate dozele mari folosite (10 g reprezintă doza minimă din 24 de ore), acţiunea sa hipolipemiantă este slabă. Nu are efecte toxice, dar în doze crescute poate provoca tulburări gastrointestinale.

Colestyramina, răşină de schimb anionic, formează cu acizii biliari un complex neabsorbabil, înlăturîndu-i din circuitul normal entero-hepatic şi mărind excreţia lor prin fecale. Consecutiv, tot mai mult colesterol endogen se transformă în acizi biliari şi nivelul lui seric scade. Este complet netoxică, dar greu de luat, deoarece, pentru producerea unui efect hipocolesterolemiant evident, sînt necesare doze mari (30 g zilnic).

Neomicina pe cale orală (1,5—2 g zilnic) are un efect hipocolesterolemiant modest, influenţînd absorbţia, probabil,

Scanned with OKEN Scanner

prin modificarea florei intestinale sau a sistemelor enzimatice digestive.

b) Dintre agenţii inhibitori ai biosintezei, cel mai activ este *triparanolul* (*Mer 29*), care blochează conversiunea desmosterolului în colesterol. Efectele sale sînt cu atît mai evidente, cu cît valoarea iniţială a colesterolului seric este mai mare. Influenţa sa asupra leziunilor aterosclerotice nu a fost demonstrată. Dimpotrivă, se presupune că însuşi desmosterolul poate fi aterogen. De altfel incidenţa crescută a complicaţiilor toxice (cutanate, oculare, renale, hepatice şi corticosuprarenale) a determinat înlăturarea sa din uzul clinic.

Hiposterolul (acidul fenil-etil-acetic) acţionează asupra acetilcoenzimei A şi frenează sinteza colesterolului într-un stadiu foarte precoce. Eficacitatea sa este inconstantă, probabil pentru că lasă neinfluenţate alte căi de sintează şi se utilizează tot mai puţin în ultima vreme. Doza zilnică este de 4—8 tablete (1,6—3,2 g).

Acidul nicotinic interferează, de asemenea, cu sinteza endogenă şi este un hipocolesterolemiant activ în doza zilnică de 3—6 g, cu condiţia să fie administrat vreme îndelungată. Mecanismul exact de acţiune nu este încă elucidat. Unii autori presupun că acidul nicotinic este cofactorul fosfatazei alcaline din peretele arterial. Această ipoteză este interesantă, dar rămîne să fie dovedită. Dintre efectele nocive imediate, congestia feţei şi pruritul se reduc treptat în timp, iar tulburările digestive (greaţa, vărsăturile, diareea) pot fi prevenite prin folosirea prafurilor alcaline. În cursul tratamentului se produc alteraţii enzimatice hepatice, scade excreţia acidului uric, se modifică toleranţa faţă de glucoză şi pot apărea complicaţii serioase (icter prin stază biliară, insuficienţă hepatică, reactivarea unui ulcer peptic); de aceea bolnavii trebuie să fie controlaţi cu atenţie tot timpul cît primesc acidul nicotinic.

c) Se consideră că *hormonii tiroidieni* şi *analogii lor dextrogiri* stimulează utilizarea tisulară a lipidelor. Dintre produşii de sintează cu acţiune hipolipemiantă, cel mai bine tolerat este dextrotiroxina (Dethyrona), deoarece are efecte calorigene mai reduse. Doza medie zilnică este de 4 mg. Acest tratament este riscant, întrucît poate stimula activitatea cardiacă, agravînd severitatea şi mărind frecvenţa crizelor anginoase, motiv pentru care nu se indică decît în anumite forme de cardiopatie coronariană.

Estrogenii acţionează, probabil, printr-un mecanism asemănător, dar aplicarea lor clinică este limitată de efectele feminizante. Se citează dispariţia ateroamelor vasculare la băr-

Scanned with OKEN Scanner

bații cu neoplasm prostatic, tratați cu estrogeni în doze feminizante. De asemenea, s-a observat reducerea colesterolului seric și a β-lipoproteinelor, după administrare prelungită de estrogeni. Utilitatea acestui tratament este discutată. În timp ce unii autori (61) susțin că tratamentul cu Premarin (un preparat estrogenic sintetic), în doze nefeminizante (1,2—2,5 mg zilnic), scade mortalitatea bolnavilor cu infarcte repetate, alții (45) dimpotrivă, au constatat că nu influențează cu nimic prognosticul. De aceea, folosirea estrogenilor pare rațională numai la femeile histerectomizate sau după menopauză, cu scopul de a reduce riscul cardiopatiei coronariene.

Din această grupă face parte și iodul care poate fi prescris sub formă de lugol sau iodură de potasiu, în cure lunare de 15—20 de zile. Acționează, probabil, prin intermediul tiroidei.

d) *Colereticele, colagogele* și *acizii grași nesaturați* stimulează excreția biliară a lipidelor. Acizii grași nesaturați blochează, probabil, și sinteza endogenă a colesterolului din acidul mevalonic.

e) *Heparina*, pe lîngă acțiunea anticoagulantă, are și proprietatea de a clarifica plasma lipemică, prin activarea lipoproteinolipazei, care transformă macromoleculele lipoproteice în molecule mai mici. Ea se indică ori de cîte ori lipidograma prezintă alterații în urma creșterii β-lipoproteinelor. Dozele uzuale terapeutice sînt de 100 mg, administrate pe cale intravenoasă sau subcutanată, de 2—3 ori pe săptămînă, în cure de 3—6 luni. Pentru conducerea tratamentului lipodispersant, nu este necesar controlul coagulării sanguine. Între efectele secundare, în afară de echimozele la locul injectărilor, se pot observa fenomene alergice (astm bronșic, urticarie etc.).

Heparinoidele naturale (Ateroidul) se folosesc mult, dar cu rezultate discutabile.

De curînd au fost propuse încă două preparate hipolipemiante : *Eplidul*, o fosfolipidă naturală care conține acizi grași nesaturați în exces și care influențează îndeosebi nivelul trigliceridelor serice, și *Atromidul*, o mixtură de androsteronă cu acid clorofenoizobutiric, care acționează asupra interrelațiilor dintre tiroidă și androgeni, scăzînd atît colesterolul, cît și trigliceridele. Valoarea lor rămîne să fie stabilită prin cercetări ulterioare.

Prin scăderea lipidelor serice se urmărește reducerea ateromatozei, cu mărirea lumenului vascular și prevenirea accidentelor trombotice. Deși există suficiente date care fac ca hiperlipemia să fie implicată în geneza cardiopatiei corona-

Scanned with OKEN Scanner

riene, nu există nici o dovadă convingătoare care să indice că scăderea lipidelor serice ar influenţa progresiunea leziunilor aterosclerotice. Atît timp cît valoarea lor terapeutică nu este confirmată, medicamentele hipolipemiante trebuie utilizate cu multă precauţie, fiind indicate numai la subiecţii expuşi să facă o cardiopatie ischemică (hipertensivi, obezi, diabetici, cei cu anamneză familială etc.), dacă au lipidele serice crescute, sau la coronarieni care prezintă un sindrom biochimic activ. Dintre numeroasele medicamente propuse, au rămas deocamdată în arsenalul terapeutic heparina, acidul nicotinic şi acizii graşi nesaturaţi, deşi unii autori au rezerve în ce priveşte eficienţa lor. Nu se recomandă folosirea acestora în tratamentul de rutină, fără un control periodic atent, întrucît pot fi uneori nocive.

4. Tratamentul anticoagulant. Coronarienii prezintă deseori o stare de hipercoagulabilitate sanguină (12, 41, 46, 47, 64), la producerea căreia pot participa mai mulţi factori: hiperlipemia, mărirea concentraţiei de globulină antihemofilică, în raport cu normalii de aceeaşi vîrstă (12), creşterea activităţii antiheparinice şi antifibrinolitice a sîngelui (41), eliberarea factorului de agregare a trombocitelor la sediul hemoragiilor subintimale (37) şi activitatea tromboplastică mărită a intimei aterosclerotice (6). Modificările semnalate se accentuează evident după un prînz bogat în grăsimi saturate. În aceste condiţii, în vasele strîmtate de procesul ateromatos, se poate uşor forma un tromb ocluziv. Unii autori au încercat să stabilească o relaţie între dieta bogată în grăsimi saturate şi mărirea coagulabilităţii, explicînd producerea aterosclerozei prin formarea unor trombi murali (6). Oricare ar fi rolul trombogenezei în patogenia bolii, ea contribuie la progresiunea leziunilor şi declanşează instalarea episoadelor acute.

Efectul principal al anticoagulantelor fiind prevenirea trombozelor, utilizarea lor în tratamentul cardiopatiei coronariene este justificată ca o măsură profilactică care trebuie aplicată ani la rînd, uneori toată viaţa. Problema tratamentului continuu a constituit obiectul unor studii bine documentate (4, 5, 17, 22, 29, 35, 47, 66) care au pus în evidenţă reducerea incidenţei crizelor anginoase, a recidivelor de infarct şi a mortalităţii. Prognosticul este influenţat favorabil numai de tratamentul intensiv, cu reducerea timpului de protrombină la 20—30% din valoarea normală (5) în special la bolnavii sub 60 de ani şi în primul an după infarct (4). Gorlin (22) indică acest tratament la coronarienii sub 50 de ani. Alţi autori însă sînt împotriva lui (38).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi rezultatele obţinute pînă acum sînt încurajatoare în ce priveşte influenţa asupra morbidităţii şi mortalităţii, valoarea terapeutică a profilaxiei cu anticoagulante nu este complet dovedită şi se află încă în stadiul experimental. Există trei argumente serioase împotriva utilizării ei în tratamentul de rutină:

— menţinerea hipocoagulabilităţii la un nivel terapeutic optim, fără incidente hemoragice serioase, este greu de realizat (46);

— realizarea unei profilaxii eficiente implică condiţii deosebite (66) care ridică probleme speciale economice şi sociale (laboratoare bine utilate, medici specializaţi, servicii speciale pentru controlul săptămînal, bolnavi inteligenţi şi cooperatori care acceptă testarea frecventă şi legătura constantă cu spitalul);

— întreruperea bruscă a tratamentului determină fenomene de hipercoagulabilitate, putînd precipita accidente tromboembolice.

5. Medicaţia sedativă (bromul, luminalul, amitalul sodic, valeriana), asociată cu tranchilizante (Meprobamat) sau antihistaminice (Romergan), se administrează cu scopul de a reduce excitabilitatea sistemului nervos central şi de a înlătura contribuţia lui în producerea aterosclerozei coronariene.

6. Vitaminoterapia se foloseşte larg în profilaxia aterosclerozei. Cele mai convingătoare rezultate s-au obţinut cu vitamina C şi piridoxina, prima influenţînd probabil depunerile lipidice din pereţii vasculari, iar cea de-a doua favorizînd sinteza endogenă a acizilor graşi nesaturaţi. Moga (43) recomandă vitamina C în doze de 400—1 000 mg zilnic, timp de 20—30 de zile, la interval de 2—3 luni.

7. Medicaţia lipotropă. Datele din literatură în legătură cu eficienţa acestui tratament sînt neconcludente.

II. *TRATAMENTUL SPECIFIC*

A. *Angorul de efort*

În majoritatea cazurilor, diagnosticul se bazează pe anamneză şi pe comportamentul faţă de nitroglicerină. În formele cu tablou clinic atipic sînt necesare metode adjuvante. În 9 din 10 cazuri care ridică probleme de diagnostic este decisivă electrocardiograma înregistrată după proba de efort. Numai într-un număr redus de cazuri sînt necesare arteriografia sau cateterismul sinusului coronar.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît criza propriu-zisă este de scurtă durată şi trece spontan, tratamentul vizează în special prevenirea şi reducerea frecvenţei atacurilor anginoase.

1. Măsurile generale. În mod obişnuit nu este necesar repausul la pat, însă bolnavii vor fi instructaţi să anunţe medicul ori de cîte ori criza persistă mai mult de 15 minute, este mai intensă şi diferă de atacurile precedente. Nu există reguli standardizate. Recomandările generale trebuie strict individualizate, evitîndu-se restricţiile prea severe. Colaborarea continuă între medici şi bolnavi înlătură anxietatea şi valorează, deseori, mai mult decît tratamentul medicamentos. Bolnavii vor fi sfătuiţi să ducă o viaţă normală, fără excese fizice şi psihice. Activitatea fizică permisă depinde de rezerva coronariană. Ar fi de dorit să se poată stabili la fiecare caz în parte gradul de efort care determină apariţia durerilor sau a modificărilor electrocardiografice şi să se fixeze programul zilnic, în funcţie de rezultatele obţinute. Acest lucru este greu de realizat, dar, de obicei, bolnavii învaţă singuri ce trebuie să evite (mersul rapid, urcuşurile, eforturile imediat postprandiale, plimbările pe vreme rece sau vînt, deplasările cu vehicule aglomerate etc.). Mesele vor fi reduse cantitativ, la ore regulate; se vor combate balonările şi distensia postprandială; se va interzice abuzul de cafea, tutun şi grăsimi. Acestea din urmă pot produce crize la 4—5 ore după ingestie, probabil prin hiperlipemia consecutivă, care interferează cu difuziunea oxigenului spre intima coronariană (22). Se va da mare atenţie slăbirii la cei supraponderali.

2. Medicaţia antianginoasă. Alegerea şi evaluarea acestor medicamente este dificilă, deoarece nu s-a definit mecanismul precis al crizei anginoase şi nu s-a stabilit dacă durerea este legată de acumularea metaboliţilor miocardici, de creşterea trecătoare a presiunii arteriale sistemice sau pulmonare, ori de modificarea interrelaţiilor dintre debitul şi travaliul cardiac. Pe de altă parte, eficacitatea lor este greu de apreciat. Criteriile utilizate obişnuit sînt clinice (reducerea frecvenţei sau a intensităţii crizelor dureroase, mărirea toleranţei faţă de eforturile fizice) şi electrocardiografice (dispariţia alteraţiilor produse de efort sau înregistrate în repaus). Aprecierea clinică, utilizată cel mai frecvent, întîmpină două dificultăţi principale, legate de evoluţia ciclică a bolii şi de faptul că schimbările subiective produse de tratament nu pot fi standardizate, deoarece intervine sugestia din partea bolnavilor sau a medicilor.

Medicamentul ideal ar trebui să amelioreze oxigenarea, prin mărirea fluxului coronarian, fără a crește travaliul cardiac sau consumul de oxigen şi fără a devia sîngele coronarian spre

Scanned with OKEN Scanner

alte teritorii vasculare (13). Substanţele de care dispunem în prezent restabilesc echilibrul între aportul de oxigen şi consumul miocardic şi înlătură fenomenele de insuficienţă coronariană, acţionînd fie direct asupra circulaţiei coronariene sau asupra metabolismului cardiac, fie indirect, prin intermediul sistemului nervos central (23). După sediul de acţiune se împart în 4 grupe :

a) *Medicamentele cu mai multe sedii de acţiune.* Din această grupă fac parte nitriţii. Ei ameliorează durerea şi aspectul electrocardiografic. Nu se cunoaşte mecanismul exact de acţiune. Nitriţii cresc fluxul coronarian, fără a modifica consumul miocardic de oxigen. Probabil relaxează musculatura netedă din pereţii arterelor coronare, deoarece, după administrarea lor, s-a observat o mărire a calibrului vascular pe arteriografie. Concomitent, reduc tensiunea parietală cardiacă şi debitul cardiac, prin acumularea sîngelui în teritoriile venoase (55). Nitriţii cu acţiune îndelungată favorizează şi dezvoltarea circulaţiei colaterale intercoronariene.

b) *Medicamentele cu acţiune directă asupra vaselor coronariene.* Hidrazinoftalazina este coronarodilatatoare, dar are dezavantajul că măreşte în acelaşi timp debitul cardiac, precipitînd apariţia crizelor anginoase. Derivaţii xantici, papaverina şi principiile active din *Ammi Visnaga* (Khelline, Vinéline) au o acţiune discutabilă. Dintre substanţele sintetizate recent, cum sînt derivaţii flavonici (Recordilul, Oxiflavilul), cromonele (Spasmocromona), derivaţii pirimidinici (Persantinul) sau benzofuranici (Amplivixul), cel mai activ şi bine tolerat s-a dovedit Segontinul (fenil-propil-difenil-propilamina). Aceasta din urmă, pe lîngă acţiunea vasodilatatoare, are şi un efect direct asupra metabolismului miocardic, influenţînd consumul de oxigen, probabil prin intermediul sistemelor enzimatice (33). În cursul tratamentului se produc ameliorarea subiectivă şi normalizarea electrocardiografică la aproximativ 60% dintre bolnavi (15, 33).

c) *Medicamentele care scad primar travaliul cardiac şi nevoile energetice miocardice.* În această grupă intră substanţele care influenţează activitatea simpatică — adrenergică (Hiposerpilul, Ismelina) şi radioiodul. Hiposerpilul şi Ismelina scad consumul miocardic de oxigen prin depleţia catecolaminelor, iar prin acţiunea lor bradicardizantă cresc fluxul coronarian diastolic. Iodul radioactiv, prin suprimarea funcţiei tiroidiene, scade consumul de oxigen, debitul cardiac, frecvenţa şi travaliul, restabilind un flux coronarian adecvat prin scăderea nevoilor cardiace (55), şi diminuează sensibilitatea miocardului faţă de acţiunea catecolaminelor.

Scanned with OKEN Scanner

d) *Medicamentele care influenţează primar sistemul nervos central.* Alcoolul creşte pragul faţă de durere, fără a influenţa insuficienţa coronariană şi anomaliile electrocardiografice. Acelaşi lucru se poate spune şi despre inhibitorii monoaminoxidazei (Iproniazidul şi derivaţii săi) care, probabil, alterează în plus transmiterea, recepţia şi interpretarea durerii (54). Sedativele şi tranchilizantele înlătură starea de anxietate, reducînd activitatea cardiacă şi consumul miocardic de oxigen (58) şi fac ca durerea anginoasă să fie percepută mai puţin intens.

Cel mai valoros medicament *în timpul crizei anginoase* este, după Gorlin (22), nitroglicerina (0,4 mg, sublingual), mai ales dacă se ia profilactic, în anticiparea activităţii care provoacă durere. Cînd sînt necesare mai mult de 5—6 tablete zilnic, se înlocuieşte nitroglicerina cu nitriţii cu acţiune îndelungată (Pentrite, Peritrate) sau cu preparatele cu absorbţie lentă (Nitroglyn), a căror acţiune se instalează după aproximativ 15 minute de la administrare şi persistă mai multe ore.

În mod obişnuit, *tratamentul de întreţinere* se face cu Segontin (60—90 mg zilnic), aminofilină, papaverină sau Peritrate (15—30 mg zilnic).

În anumite împrejurări, tratamentul trebuie să fie mai complex şi mai nuanţat. Astfel, în cazul bolnavilor anxioşi, cu semne de hiperactivitate simpatică-adrenergică, se indică (63) o combinaţie de Hiposerpil, Clordelazină şi tiamină sau inhibitorii monoaminoxidazei (Iproniazid, 50 — 100 mg, Catron, 12 — 50 mg sau Nialamide, 150 — 225 mg, zilnic). Aceştia din urmă se administrează cu multă prudenţă, din cauza efectelor lor toxice hepatice şi oculare. Dacă fenomenele rezistă la tratamentul de mai sus, se recurge la diferite intervenţii pe sistemul simpatic (simpatectomie sau roentgenterapie pe suprarenale). În cazurile în care există fenomene subclinice de insuficienţă ventriculară stîngă (bolnavi vîrstnici sau hipertensivi cu inima mai mare la examenul radiologic), crizele anginoase nu cedează decît la tratamentul digitalic, asociat cu saluretice şi cu un aport suplimentar de potasiu (clorură de potasiu 3 g, zilnic), pentru a preveni fenomenele de intoxicaţie digitalică. Alteori, crizele dureroase sînt favorizate de hipertensiunea arterială. În aceste cazuri se recomandă un tratament hipotensor prudent, cu evitarea variaţiilor brutale şi a fenomenelor de hipotensiune posturală. Cele mai bune rezultate se obţin cu Reserpină şi saluretice.

Angorul de decubit şi intricat ridică, de asemenea, probleme delicate de tratament. Relativ frecvent, bolnavii fac criza la intrarea în pat, datorită efortului de dezbrăcare, contactului

Scanned with OKEN Scanner

cu aşternutul rece şi întoarcerii venoase crescute în poziţia culcată. În acest caz, criza poate fi prevenită prin încălzirea patului, prin dezbrăcarea lentă şi prin trecerea treptată la decubit. Bolnavul va fi sfătuit să citească o vreme în poziţia semişezîndă. Un tip mai rar de angor scoală bolnavul după cîteva minute sau o oră de somn şi se însoţeşte de respiraţie de tip Cheyne-Stokes (după relatările anturajului, bolnavul respiră neregulat). Fenomenele pot fi evitate prin administrarea eufilinei, asociată cu antihistaminice (Romergan), în doze somnifere. Angorul de decubit care deşteaptă bolnavii după 3—4 ore de somn reprezintă o echivalenţă de edem pulmonar acut şi răspunde la tratamentul digitalic şi depleţia sodată.

În angorul intricat, crizele sînt declanşate de stimulii dureroşi plecaţi de la alte viscere care intră în acelaşi segmente medulare cu stimulii cardiaci. Afecţiunile încriminate cel mai frecvent sînt hernia hiatală, spondiloza cervico-dorsală, litiaza biliară şi colonul iritabil. Crizele cedează de obicei după înlăturarea elementului de intricare, prin tratament chirurgical, în cazul herniei şi litiazei biliare, prin fizioterapie, tracţiune şi gimnastică medicală, în cazul spondilozei.

În cazurile cronice şi severe de angor (angorul refractar la tratament), cînd se epuizează toate măsurile terapeutice amintite, inclusiv repausul prelungit în spital, mai rămîne la îndemînă tratamentul îndelungat cu anticoagulante, amintit mai înainte, radioiodul şi tratamentul chirurgical.

Hipotiroidismul terapeutic poate fi produs şi prin derivaţii de tiouree, dar cele mai bune rezultate se obţin cu iodul radioactiv. Tratamentul se face pe cale orală. Dock (14) recomandă o doză iniţială invers proporţională cu procentajul iodului fixat în tiroidă. Astfel, pentru o fixare de 60% în 24 de ore, se dau 3 mC, iar pentru o fixare de 20% 6 mC. Dozele iniţiale mici reduc riscul tiroiditei sau al reactivării sindromului anginos. După 10 zile se administrează dublul dozei iniţiale şi după alte 10 zile o a treia doză, de 3—4 ori mai mare decît prima. Cîteva zile mai tîrziu se începe tratamentul cu extras tiroidian, în doza zilnică de 15 — 30 mg, care se va continua tot restul vieţii. Această doză scade producerea hormonului tireotrop, previne regenerarea ţesutului tiroidian restant şi asigură menţinerea metabolismului bazal în jurul valorii de — 25%. Scopul tratamentului este înlăturarea totală a funcţiei tiroidiene, de aceea fixarea iodului în tiroidă nu trebuie să fie mai mare decît în regiunea coapsei. Dacă totuşi persistă o fixare mai mare, se repetă ultima doză de iod. Frecvenţa şi severitatea crizelor dureroase scad la 2/3 din cazurile astfel tratate. Hiperlipemia,

Scanned with OKEN Scanner

una dintre manifestările hipotiroidismului secundar, trebuie prevenită prin asocierea medicației hipolipeminate.

3. Tratamentul chirurgical. Cuprinde, pe de o parte, măsurile indirecte de vascularizare miocardică, iar pe de altă parte, atacul direct asupra procesului ocluziv (9). O serie de tehnici încearcă să dezvolte aportul sanguin extracardiac prin iritarea epicardului, ligatura sinusului coronar, implantarea arterei mamare interne sau a epiploonului în miocard. Aceste tehnici se bazează pe premisa că accelerează dezvoltarea circulației colaterale. De fapt, colateralele există, dar trebuie timp pentru lărgirea lor. Valoarea acestor metode este discutabilă, întrucît operațiile simulate au probat ceea ce se bănuia de multă vreme, și anume că orice tratament care impresionează bolnavul poate ameliora sindromul anginos, fără a fi cu adevărat eficient. De aceea, în prezent, nu suscită interes decît metodele directe: rezecția stenozei cu anastomoză termino-terminală, endarterectomia cu angioplastie prin petic de grefon sau scurtcircuitarea prin punte de grefon. Însă aplicarea acestora este limitată de faptul că leziunile sînt difuze și vasele au dimensiuni reduse. Selecționarea bolnavilor este dificilă și necesită efectuarea arteriografiei coronariene (din 112 bolnavi examinați, aproximativ 18% prezintă leziuni operabile), iar succesul este grevat de o mortalitate ridicată.

Sînt necesare multă pricepere și mare prudență în efectuarea unui tratament corect al angorului, cu atît mai mult, cu cît folosirea medicației antianginoase este parțial empirică și potențial periculoasă.

B. *Infarctul miocardic recent*

1. Infarctul necomplicat. Tratamentul își propune următoarele obiective:

— să scadă travaliul cardiac;
— să calmeze durerea și starea de anxietate;
— să prevină extinderea trombozei;
— să accelereze procesul reparator;
— să prevină complicațiile tromboembolice.

a) *Postura și repausul.* Majoritatea cardiologilor recomandă tratamentul în spital, deoarece permite recunoașterea și prevenirea promptă a complicațiilor și urmărirea sindromului biologic. Pe de altă parte, spitalizarea reduce starea de anxietate a bolnavilor, care, fiind supravegheați continuu, se simt în siguranță. Înainte de transport se va face o injecție de morfină și se vor lua primele măsuri de urgență, în cazul unui infarct complicat.

Scanned with OKEN Scanner

Durata repausului şi postura adecvată sînt două probleme viu disputate. Clasic, se recomandă repausul complet timp de 6 săptămîni, bolnavul fiind spălat şi hrănit în pat şi servindu-se de ploscă. Existenţa unor cazuri de infarct nediagnosticat, care au dus o viaţă activă fără incidente şi fără dezavantajele repausului prelungit, a determinat pe Levine (30) să preconizeze tratamentul în fotoliu, abrogînd repausul absolut şi permiţînd, în absenţa şocului, mişcări după 48 de ore de la internare. Durata acestor mişcări se creşte progresiv. Metoda are o serie de avantaje: diminuează staza pulmonară şi venoasă, previne tulburările urinare, constipaţia, meteorismul, osteoporoza şi hipotonia muşchilor scheletali, ameliorează starea psihică a bolnavilor, scade incidenţa accidentelor tromboembolice şi permite menţinerea reflexelor posturale. Cu un cuvînt, înlătură invalidismul legat de repausul prelungit în pat. De altfel cercetările hemodinamice au arătat că travaliul cardiac este mult mai mic în poziţia semişezîndă, decît în decubit. Pentru acest motiv, Dock (14) şi Littmann (31) alternează în cazurile necomplicate, chiar de la început, repausul în pat cu cel în fotoliu. Bolnavul are voie să facă, ajutat, cîţiva paşi pînă la fotoliu sau baie, îndată ce dispar simptomele subiective. Dock (14) consideră că poziţia culcată este obligatorie numai la bolnavii cu stare de şoc sau la cei cu tahicardie şi hipotensiune posturală. Trebuie evitate tendinţele extremiste. Atitudinea cea mai raţională este de a individualiza durata repausului, în funcţie de gravitatea clinică. În formele medii este necesar un repaus la pat de două săptămîni, bolnavul fiind aşezat într-o poziţie confortabilă. La început se permit mişcări pasive ale membrelor inferioare, apoi decubitul lateral şi ceva mai tîrziu poziţia semişezîndă. În primele zile schimbările de poziţie sînt pasive, dar în scurtă vreme se renunţă la activitatea pasivă şi se recomandă mişcări uşoare active şi exerciţii respiratorii. Curînd se înlocuieşte plosca cu o comodă lîngă pat, pentru a evita eforturile de defecaţie şi reflexele inhibitorii vagale. Din a treia săptămînă se permite repausul în fotoliu, durata acestuia fiind progresiv crescută, în funcţie de comportamentul bolnavului. Tahicardia accentuată, paloarea şi hipotensiunea posturală indică necesitatea prelungirii repausului în pat. Dimpotrivă, dacă răspunsul este favorabil, după cîteva zile bolnavul are voie să facă cîţiva paşi pînă la baie, apoi mici plimbări prin cameră. Durata efortului fizic se va creşte treptat, astfel ca după aproximativ două luni bolnavul să-şi poată relua viaţa normală.

Perioada de repaus trebuie prelungită la 3—4 săptămîni, în cazurile care prezintă semne clinice, biologice şi electro-

Scanned with OKEN Scanner

cardiografice de leziune miocardică întinsă. Aceeaşi atitudine se adoptă şi pentru bolnavii vîrstnici.

d) *Dieta.* În primele zile se reduce net aportul sodat şi caloric. Se permit numai lichide în cantităţi mici (ceaiuri, sucuri de fructe, compoturi, lapte degresat). Dacă bolnavii au vărsături, se recomandă o alimentaţie parenterală cu glucoză. În funcţie de evoluţia bolii, se trece treptat la o alimentaţie mai variată, ţinînd seama de indicaţiile dietei antiaterogene şi antianginoase, discutate mai înainte. Se vor administra, de la început, laxative blînde, de preferinţă 1—2 linguriţe din amestecul în părţi egale de *magnezia usta* şi lactoză.

c) *Durerea* se calmează prin administrarea parenterală a opiaceelor. Se preferă morfina (10—15 mg), pe cale subcutanată. Doza se poate repeta la interval de 1/2 — 1 oră, fără a depăşi cantitatea totală de 60 mg în 12 ore. Se mai pot utiliza Dilaudenul (3 mg) sau Pantoponul (20 mg), pe cale subcutană sau intramusculară. Calea intravenoasă se rezervă numai pentru urgenţe. Opiaceele pot fi înlocuite cu analgezice de sinteză (Demeról, Mialgin, Mecodin), după cedarea parţială a durerii iniţiale.

Oxigenoterapia are, de asemenea, o acţiune calmantă asupra durerii. Se administrează O_2 umectat, cu mască sau pe sondă nazală, cu debitul de 4 l/min. Sub influenţa acestui tratament se măreşte cu 10 — 15% capacitatea de transport a plasmei şi deci aportul de oxigen miocardic. În acelaşi timp se corectează şi hipoventilaţia moderată determinată de opiacee, prin mărirea presiunii parţiale a oxigenului alveolar.

Aminofilina în perfuzie lentă (500 mg în 200 ml glucoză 5%) sau papaverina (30—60 mg), în injectări lente intravenoase, s-au dovedit utile pentru controlul durerii, ca şi tratamentul cu Segontin, pe cale orală sau parenterală. Folosirea nitriţilor, fiind potenţial periculoasă prin scăderea tensiunii arteriale, este contraindicată în timpul fazei acute a bolii. După calmarea durerii se asigură sedarea bolnavilor cu barbiturice, Meprobamat, bromură sau cloral-hidrat. Psihoterapia şi crearea unei atmosfere de destindere joacă un rol important în procesul de vindecare, prin înlăturarea stării de îngrijorare şi a preocupărilor în legătură cu boala.

d) *Prevenirea extinderii trombozei şi a accidentelor tromboembolice.* Folosirea enzimelor trombolitice (streptokinaza, plasmina) este justificată teoretic (16). Încercările experimentale au arătat o topire parţială sau totală a trombului, sugerînd posibilitatea aplicării tratamentului trombolitic în clinică. Însă eficienţa lui nu a putut fi stabilită, deoarece preparatele comer-

Scanned with OKEN Scanner

ciale existente, fiind antigenice, sînt nesatisfăcătoare pentru tratamentul de rutină (7).

Cît privește utilitatea medicației anticoagulante, după o perioadă de entuziasm, se apreciază în prezent cu mai multă rezervă (22, 46, 47, 56). Se știe sigur că anticoagulantele nu influențează direct tromboza, nici leziunile tisulare ischemice, efectul lor principal fiind prevenirea accidentelor tromboembolice. Primele cercetări de control (65, 66) au arătat o reducere a mortalității de la 23,4 la 16% și a accidentelor tromboembolice de la 26 la 11%. Studiile mai recente nu au putut stabili diferențe semnificative între bolnavii tratați și netratați (26, 38). Cu toate nepotrivirile statistice, nu există nici o îndoială că incidența accidentelor tromboembolice și a trombozei murale scade cu tratamentul anticoagulant (22, 46, 47), așa cum, de altfel, rezultă clar și din cercetarea lui Hilden (29), unul dintre autorii care contestă valoarea acestui tratament. Prin urmare, pare logic să se folosească anticoagulantele în toate cazurile de infarct, omiterea lor fiind justificată numai atunci cînd lipsesc condițiile necesare pentru urmărirea corectă a bolnavilor. Totuși Russek (56) limitează utilizarea acestui tratament numai la formele severe de infarct, care necesită repaus prelungit și prezintă riscul trombozelor venoase. În această categorie se includ diabeticii, obezii, bolnavii cu afecțiuni arteriale sau venoase preexistente, cei cu stare de șoc sau cu fenomene de insuficiență cardiacă (25). Nu insist asupra indicațiilor, contraindicațiilor și tehnicii de administrare, deoarece tratamentul anticoagulant constituie subiectul unui alt capitol din acest volum.

e) *Accelerarea procesului de cicatrizare.* Diferența de potențial la nivelul membranei fibrelor miocardice își are originea în distribuția inegală a ionilor de potasiu de cele două părți ale membranei. Menținerea acestui gradient depinde de energia derivată din metabolismul celular și este indispensabilă pentru activarea fibrelor miocardice. Cînd valoarea raportului dintre potasiul intra- și cel extraceluler scade sub o anumită limită, fibrele devin inactivabile. După ocluzia coronariană se produce o scădere considerabilă a potasiului intracelular, cu atît mai accentuată, cu cît se merge de la miocardul sănătos spre centrul zonei infarctate, astfel încît zona necrotică devine complet inexcitabilă, zona de leziune este activată tardiv, iar cea ischemică prezintă o repolarizare întîrziată. Teoretic ar fi posibil, prin corectarea raportului modificat, să se transforme o zonă de necroză în zonă de leziune și leziunea în zonă normală din punct de vedere electric. Tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

polarizant propus de Sodi-Pallares (60) urmăreşte corectarea gradientului ionic, prin forţarea pătrunderii ionilor de potasiu în fibrele miocardice şi ameliorarea mecanismelor energetice care favorizează trecerea lor prin membrană. În acest scop se administrează 40 mEq clorură de potasiu, 20 u. insulină obişnuită şi 1 000 ml glucoză 5% sau 500 ml glucoză 10%, cînd aportul de lichide trebuie limitat, în perfuzie lentă (40 — 60 de picături/min.), o dată la 2 zile. În ultima vreme, autorii preconizează perfuzia continuă. Este necesară o supraveghere permanentă clinică şi electrocardiografică. Perfuzia se va întrerupe ori de cîte ori se accentuează semnele de leziune. Tratamentul este contraindicat la bolnavii cu stare de şoc sau fenomene de insuficienţă renală. Tratamentul polarizant scurtează evoluţia bolii şi stabilizează aspectul electric mult mai devreme, decît la bolnavii netrataţi. Din rezultatele obţinute pînă în prezent se poate deduce că el ajută fibrele viabile din regiunea infarctată să-şi refacă permeabilitatea faţă de ionii de potasiu şi repolarizarea normală, grăbind astfel procesul de cicatrizare.

2. Infarctul complicat: a) Şocul fiind subiectul unui capitol special, voi sublinia numai trei aspecte care pot avea consecinţe terapeutice importante: în primul rînd, necesitatea de a diferenţia, înainte de instituirea tratamentului vasopresor, starea de şoc (tegumente reci, transpirate, oligurie, puls rapid şi slab, senzoriu diminuat) de simpla hipotensiune (tegumente calde, uscate, puls normal), care nu necesită tratament special; în al doilea rînd, utilizarea asocierii tratamentului vasopresor cu digitalice (produşi cu acţiune rapidă, în doze reduse), întrucît şocul are constant şi o componentă centrală (insuficienţă acută miocardică); în sfîrşit, posibilitatea de a salva stările grave de şoc, prin utilizarea pompei de circulaţie extracorporeală, care, prin realizarea fenomenului de contrapulsaţie, poate mări presiunea de irigaţie coronariană, în timpul diastolei, şi poate scădea travaliul cardiac, în timpul sistolei (22).

b) *Insuficienţa cardiacă.* În insuficienţa ventriculară stîngă se administrează oxigen (asociat cu alcool etilic, pentru prevenirea formării spumei), sub presiune pozitivă, cînd este posibil, morfină şi digitalice, pe cale intravenoasă. În insuficienţa congestivă se reduce aportul sodat, se administrează oxigen, saluretice, digitală şi săruri de potasiu. Deşi i s-au adus numeroase obiecţii teoretice (pericolul rupturii cardiace şi al tulburărilor de ritm, un efect vasoconstrictor coronarian), tratamentul digitalic se utilizează în cazurile de infarct miocardic cu decompensare cardiacă, fără incidente şi cu rezultate favorabile. Se indică preparatele de *Digitalis lanata*, în doze moderate (0,4 — 0,6 mg, zilnic).

Scanned with OKEN Scanner

c) *Tulburările de ritm.* Extrasistolele necesită tratament cu chinidină sau procainamidă, numai dacă sînt frecvente şi politope. În fibrilaţia atrială, atitudinea diferă în funcţie de alura ventriculară : cînd alura este lentă, se administrează chinidină, cînd este rapidă, digitalice injectabile (Cédilanide, 0,4—0,8 mg, în venă). Tratamentul digitalic se aplică şi în tahicardia paroxistică supraventriculară. În tahicardia paroxistică ventriculară, medicamentul de elecţie este procainamida (0,5—1 g, injectată lent în venă, în 5—10 minute, cu controlul permanent al tensiunii arteriale şi al electrocardiogramei) sau, în caz de eşec, gluconatul de chinidină (soluţie 1%, injectată în venă, cu debitul de 2—3 ml/min., cu aceleaşi precauţii). Efectele toxice se combat prin perfuzii de noradrenalină. În cazurile în care nu se înregistrează rezultate cu procainamidă sau chinidină, unii autori folosesc digitalice injectabile, cu rezultate satisfăcătoare. Tratamentul digitalic este indicat îndeosebi în cazurile care prezintă pe lîngă tahicardie paroxistică ventriculară, fenomene de insuficienţă cardiacă. În fibrilaţia ventriculară se recomandă procainamida, în injecţie intracardiacă, respiraţia artificială, masajul cardiac extern şi defibrilarea electrică.

d) *Tulburările de conducere.* Blocul de ramură sau blocul *a—v* de gradul I şi al II-lea nu necesită tratament special, dar contraindică folosirea chinidinei. Se tratează numai blocul *a—v* de gradul al III-lea cu fenomene Adam-Stokes (vezi capitolul special despre sincopa cardiacă).

e) *Complicaţiile tromboembolice.* În cazul cînd s-au produs într-un teritoriu accesibil şi au fost diagnosticate precoce, embolectomia reprezintă cea mai eficace măsură terapeutică. Cînd nu se poate efectua tratamentul chirurgical, se calmează durerea, se injectează vasodilatatoare intraarterial, proximal de sediul ocluziei, sau se face un blocaj simpatic şi se administrează medicaţia anticoagulantă.

3. Infarctul miocardic vechi. Se aplică acelaşi tratament, ca şi în angorul de efort.

4. Reabilitarea. Este procesul prin care bolnavii sînt ajutaţi să revină la viaţa socială normală şi să-şi recîştige utilitatea din punct de vedere economic. Atît cercetările experimentale, cît şi observaţia clinică arată influenţa favorabilă a efortului fizic asupra dezvoltării circulaţiei colaterale şi asupra prognosticului bolii (13, 36). Pe de altă parte, reluarea vieţii normale este esenţială pentru moralul bolnavilor. Cei cu simptome persistente de insuficienţă cardiacă şi cei care prezintă crize anginoase frecvente trebuie pensionaţi ; bolnavii care se vindecă fără simptome reziduale îşi pot relua activitatea. Se recomandă o creştere lent

Scanned with OKEN Scanner

progresivă şi metodică a eforturilor fizice. Nu toţi bolnavii sînt apţi să-şi continue profesia iniţială, ci trebuie îndrumaţi spre ocupaţii mai uşoare, în raport cu rezerva lor coronariană.

C. *Sindromul coronarian intermediar*

Se indică de la început repaus alternativ în pat şi fotoliu, tratament anticoagulant pentru prevenirea trombozei şi medicamente antianginoase.

D. *Cardiopatia coronariană nedureroasă*

Tratamentul variază în funcţie de manifestările clinice (insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm sau conducere).

Leziunile aterosclerotice preced, cu mulţi ani, momentul cînd procesul vascular devine semnificativ din punct de vedere hemodinamic şi poate fi diagnosticat clinic; de aceea, măsurile terapeutice de care dispunem se aplică, de obicei, în formele avansate de boală. Acest fapt constituie un handicap serios pentru tratamentul actual al cardiopatiei ischemice. Prin urmare, atîta vreme cît etiologia aterosclerozei este nedeterminată, problema tratamentului acestei afecţiuni rămîne nerezolvată. Însă cercetările moderne asupra metabolismului peretelui arterial, care sugerează posibilitatea utilizării enzimelor şi a inhibitorilor lor în tratamentul aterosclerozei, deschid perspective interesante profilactico-curative.

BIBLIOGRAFIE

(Selecţionată)

1. Anicikov N., Volkova H. şi Kikaion E. — *Pat. Fiziol. exsp. Ter.*, 1957, vol. 6, p. 3.
2. Beck C. şi Leighninger D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1954, vol. 156, p. 1 226.
3. Berkowitz D. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, vol. 12, p. 834.
4. Bjerkelund C. — *Acta med. scand.*, 1957, vol. 158, p. 1.
5. Borchrevink C. — *Acta med. scand.*, 1960, vol. 168, p. 359.
6. Branwood A. — Modern Concepts of the Pathogenesis of Coronary Atherosclerosis, Livingstone, Edinburgh — Londra, 1963.
7. Brest A. — *Dis. Chest.*, 1964, vol. 45, p. 40.
8. Cahill G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1948, vol. 138, p. 180.
9. Case R. şi Brachfeld N. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 419.
10. Charlier R. — Coronary Vasodilatators, Pergamon Press, Oxford — Londra, 1961.
11. Charvat J., Dell P. şi Folkow B. — *Cardiologia (Basel)*, 1964, vol. 44, p. 124.
12. Cooperburg A. şi Teitelbaum J. — *Ann. intern. Med.*, 1961, vol. 54, p. 899.
13. Dimond G. — *Circulation*, 1961, vol. 23, p. 881.

Scanned with OKEN Scanner

14. Dock W. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1962, vol. 46, p. 1 599.
15. Dobreanu — Enescu V., Teodorini S. şi Harnacea P. — Studii şi Cercet. Med. intern., 1963, vol. 4, p. 243.
16. Fletscher A. şi Sherry S. — *Circulation*, 1960, vol. 22, p. 619.
17. Friedberg Ch. — *Circulation*, 1963, vol. 27, p. 855.
18. Friedman B., Oester J. şi Davis O. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1955, vol. 102, p. 226.
19. Friedman M. şi Rosenman R. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, vol. 169, p. 1 286.
20. Furman R., Charles W. şi Robinson J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, vol. 45, p. 935.
21. Gorlin R. şi Robin E. — *Brit. med. J.*, 1955, vol. I, p. 937.
22. Gorlin R. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1962, vol. 46, p. 1 243.
23. Gorlin R. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 419.
24. Grundy S. şi Griffin A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, vol. 171, p. 1 794.
25. Harvey W. şi Finch L. — *New Engl. J. Med.*, 1950, vol. 242, p. 208.
26. Hilden T., Iversen K., Raaschou F. şi Schwartz M. — *Lancet*, 1961, vol. 2, p. 327.
27. Iliescu C. C. şi Mihăilescu V. V. — *Med. internă*, (*Buc.*), 1964, vol. 14, p. 367.
28. Kolin A. şi Kvasnicka J. — *Cardiologia*, (*Basel*), 1963, vol. 43, p. 362.
29. Kuhn P. van Nees A., Jones R. şi Bay E. — *Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 108, p. 884.
30. Levine S. şi Lown B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1952, vol. 148, p. 1 365.
31. Littmann D. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 410.
32. Logue B. — *Circulation*, 1960, vol. 22, p. 608.
33. Luisada A. şi Neumann M. — Acta escundi conventus medicinae Hungarici, Cardiologia, Budapesta, 1963, p. 94.
34. Lupu Gh. N., Steinbach M., Dobreanu-Enescu V., Vulpescu S., Jelea Al., Teodorini S. şi Vlădescu C. — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 1963, vol. 4, p. 29
35. Manchester B. — *Ann. intern. Med.*, 1957, vol. 47, p. 1 202.
36. Master A. — *Amer. J. Cardiol.*, 1961, vol 7, p. 340.
37. Master A., Jones R., Peterson J. şi Russek H. — *Dis. Chest.*, 1964, vol. 45, p. 1.
38. Mc.Michael J. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, vol. 92, p. 763.
39. Miasnikov A. — *Circulation*, 1958, vol. 17, p. 99.
40. Miasnikov A. — *Cardiol. prat.* (*Firenze*), 1962, vol. 13, p. 957.
41. Miasnikov A. şi Chazov E. — *Amer. Heart. J.*, 1964, vol. 67, p. 18.
42. Moga A. — *Med. internă* (*Buc.*), 1964, vol. 14, p. 373.
43. Moga A. şi Hărăguş Şt. — Ateroscleroza, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1963.
44. Nichol E., Phillips A. şi Jenkins V. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1954, vol. 38, p. 399.
45. Oliver M. şi Boyd G. — *Lancet*, 1961, vol. 2, p. 499.
46. Owren P. — *New Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 1 173.
47. Owren P. — *New Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 1 228.
48. Parin V. şi Meerson F. — Ocerku Kliniceskoi fiziologii Krovo — obraşcenia, Medghiz, Moscova, 1960.
49. Parsons W. şi Flin J., — *Circulation*, 1957, vol. 16, p. 499.
50. Raab W. şi Gigon W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1958, vol. 1, p. 116.
51. Raab W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 576.
52. Raab W. — van Lith P., Lepeschkin E. şi Herrlich H. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 455.
53. Raab W. — *Amer. Heart J.*, 1963, vol. 66, p. 685.
54. Rowe G., Afonso S., Chelius C. şi Crumpon C. — *J. clin. Invest.*, 1961, vol. 40, p 1 077.

Scanned with OKEN Scanner

55. Rowe G., Chelius C., Skoda A., Gurtner H. şi Crumpton C., — *J. clin. Invest.*, 1961, vol. 40, p. 1 217.
56. Russek H. şi Zohman B. — *Lancet*, 1954, vol. 2, p. 910.
57. Russek H., Lubin R., January L. şi Weld J. — *Circulation*, 1956, vol. 14, p. 227.
58. Russek H. — *Amer. J. Cardiol.*, 1959, vol. 3, p. 547.
59. Schneider R. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1959, vol. 29, p. 818.
60. Sodi — Pallares D., Testelli M., Fishleder B., Bisteni A., Medrano G., Friedland Gh. şi de Michelli A. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, vol. 9, p. 166.
61. Stamler J., Pick R., katz L., Pick A., Kaplan B., Berkson B. şi Century D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 183, p. 106.
62. Steinbach M., Georgescu M., Lazarovici M. şi Suţianu A. — *Stud. şi Cercet. Med. intern.*, 1963, vol. 4, p. 37.
63. Theodorescu B. şi Popescu P. — Cardiologia, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
64. Tsitouris G., Bellet S., Eilberg R., Feinberg L. şi Sanberg H.— *Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 108, p. 208.
65. Wright J., Marple C. şi Beck D. — *Circulation*, 1960, vol. 22, p. 619
66. Wright J. — *Circulation*, 1960, vol. 22, p. 608.
67. Wright J. — *Amer. Heart. J.*, 1963, vol. 66, p. 842.
68. Zbinden G. — *Amer. J. Cardiol.*, 1960, vol. 6, p. 1 121.
69. * * * — Dietary Fat and Its Relation to Heart Attacks and Strokes : Report by Central Committee for Medical and Community Program of American Heart Association, *J. Amer. med. Ass.*, 1961, vol. 175, p. 389.
70. * * * — The Regulation of Dietary Fat : a Report of Council of Foods and Nutritions, *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 181, p. 411.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ACTUAL AL INSUFICIENȚEI CIRCULATOARE ACUTE

Dr. M. CONSTANTINEANU

Insuficiența circulatoare acută produce sincopă, șoc sau moarte subită. În literatură mai întîlnim și termenii de lipotimie și colaps. Tendința modernă este însă de a identifica lipotimia cu sincopa și colapsul cu șocul.

Sincopa este o insuficiență circulatoare supraacută tradusă prin pierderea temporară a cunoștinței, datorită unei ischemii cerebrale extreme (7). Același mecanism fundamental, dar într-un grad mai atenuat, stă la baza lipotimiei, care are majoritatea simptomelor comune cu sincopa, dar pierderea cunoștinței lipsește. Între lipotimie și sincopă este deci numai o deosebire de grad.

Fiziopatologia ischemiei cerebrale permite, de altfel, o analiză cantitativă a acestei diferențe (3): ischemia cerebrală totală prin oprirea inimii produce, după 3—4 secunde, ameteală și paloare (lipotimie); după 10—12 secunde pierderea cunoștinței (sincopă); după 20—24 de secunde convulsii, după 60 de secunde oprirea respirației și midriază, după 3—5 minute leziuni cerebrale ireversibile („timpul de ischemie cerebrală maximă funcțional reversibilă", *Wiederbelebungszeit*, menționat de Opitz și Schneider citați de 2). Firește, dacă ischemia cerebrală nu e totală, deci dacă există un flux sanguin cerebral, pragul de apariție a sincopei depinde de valorile acestuia: sincopa apare cînd debitul cerebral scade sub 30 ml/100 g țesut cerebral/ min. sau 40—50% din valoarea sa inițială (normal 58 ml/100 g țesut cerebral/min.) (2, 3). Dacă valoarea fluxului sanguin cerebral este inițial coborîtă, așa cum se întîmplă în ateroscleroza intra- sau extracerebrală cu ischemie cerebrală „latentă", o reducere mai puțin importantă a fluxului este suficientă pentru a produce sincopa; de aici frecvența ei la vîrstnici ateroscleroși (2).

Poziția verticală a ființei umane ar constitui în sine un pericol permanent de ischemie cerebrală la trecerea în poziție ortostatică, dacă nu ar intra în funcție, în mod automat, mecanisme reglatoare foarte rapide și eficiente. La ridicarea în picioare, efectul gravitației crește presiunea hidrostatică a sîngelui în venele membrelor inferioare. Acestea se destind și înmagazinează un volum mai mare de sînge, din care, de altfel, o parte extravazează la nivelul capilarelor. Consecutiv, volumul de sînge aflat în venele centrale se reduce, iar întoarcerea venoasă, presiunea de umplere a ventriculului drept, debitul cardiac și tensiunea arterială scad. Hipo-

tensiunea stimulează reflexele baroreceptoare de la nivelul sinusului carotidian şi al arcului aortic. Creşterea tonusului simpatic produce vasoconstricţie, tahicardie şi creşterea volumului pe bătaie, avînd ca rezultat restabilirea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale (5).

Dacă dezechilibrul circulator este prea violent sau intens, mecanismele compensatoare sînt depăşite şi creierul îşi exteriorizează suferinţa prin sincopă.

O clasificare a tipurilor de sincopă, bazată pe elementul patogenic predominant, este următoarea (1, 4, 5, 6, 17, 18):

1. Sincopa de origine cardiacă, în care mecanismul patogenic este:

a) oprirea inimii sau bradicardia marcată: sindrom Stokes-Adams (în blocul atrioventricular), anestezie, cateterism cardiac, intervenţie chirurgicală, reflexe vagovagale şi viscerovagale, sindromul sinusului carotidian (forma cardioinhibitoare);

b) scăderea debitului ventriculului stîng: în boli care compromit funcţia contractilă miocardică (infarct miocardic, miocardite acute, insuficienţă cardiacă în stadiul terminal); în leziuni care constituie o piedică în expulsia sistolică a sîngelui (stenoza aortică, stenoza pulmonară, embolia pulmonară mare) sau produc o fugă diastolică a sîngelui (insuficienţa aortică); în boli care împiedică umplerea diastolică a inimii (tamponament pericardic, pericardită constrictivă, endomiocardofibroză, aritmii cu alură rapidă, stenoză mitrală strînsă, mixom atrial pedunculat, trombus valvular); în unele cardiopatii congenitale cu hipoxie marcată (tetrada Fallot); în cordul pulmonar cronic şi hipertensiunea pulmonară primară, manevra Valsalva (defecaţie, tuse, strănut, act sexual etc.).

2. Sincopa de origine vasculară periferică, în care mecanismul patogenic este hipotensiunea arterială bruscă şi accentuată:

— sincopa vasovagală (vasodepresoare), la indivizi longilini astenici, convalescenţi, distonici vegetativi, în ortostatism prelungit (soldaţi la paradă), emoţii (injecţii, sîngerări), căldură mare;

— sincopa sinusului carotidian (forma comună);

— hipotensiunea posturală (ortostatică), în nevropatia diabetică, tabesul dorsal, siringomielie, hematomielie, sindromul Guillain-Barré, parkinsonism; la bolnavii cărora li s-a efectuat simpatectomie dorsolombară pentru hipertensiune arterială sau la cei trataţi cu ganglioblocante, guanetidină, tosilat de bretilium, neuroplegice;

— hipotensiunea idiopatică (constituţională);

— reflexele vasovagale şi viscerovagale (edem pulmonar acut, embolie pulmonară, accidente vasculare cerebrale, dilataţii viscerale, puncţii ale seroaselor, traumatizarea globilor oculari, traheei şi bronhiilor, testiculelor, plexului solar);

— bolile infecţioase acute;

— bolile şi stările care afectează întoarcerea venoasă (varice voluminoase sau angioame venoase ale membrelor inferioare, sarcină, imobilizarea prelungită în poziţie verticală, hipotonie musculară la paretici şi bătrîni);

— la aviatori şi cosmonauţi;

— sincopele „de micţiune" şi „de tuse";

— bolile care afectează predominant fiziologia vasculară: amiloidoză, hipopotasemie, boala Addison, după suprarenalectomie, insuficienţă hipofizară, hipertiroidism.

3. Sincopa de origine cerebrală, al cărei mecanism patogenic poate fi:

a) circulator local: sincopa sinusului carotidian (forma cerebrală sau centrală), migrena, encefalopatia hipertensivă, accidentele vasculare cerebrale, tumorile cerebrale;

b) umoral (metabolic): hipo- ori anoxie (anemii, altitudine mare, cardiopatii congenitale cianogene, methemoglobinemie), hipocapnie (în sindromul de

hiperventilație), hipercapnie (asfixie), hipoglicemie (tumori pancreatice insulare, boala Addison, boala Simmonds, hipoglicemii funcționale);

c) funcțional, în epilepsie și isterie.

Sistematizarea aceasta, ca oricare alta, păcătuiește, desigur, prin schematism. În realitate, mecanismele de mai sus se combină și se întrepătrund, unul din ele fiind însă fundamental sau inițiator și, implicit, cheia unei terapeutici patogenice.

Tratamentul sincopei. Privește, pe de o parte, rezolvarea situației acute urgente, iar pe de alta vizează tulburarea de fond, generatoare de sincopă și deci prevenirea sincopei.

Tratamentul de urgență. Primul gest terapeutic îl face de fapt, involuntar, bolnavul însuși : așezarea în poziția orizontală, de preferință cu capul ceva mai jos, pentru a favoriza irigarea cerebrală. Se desfac hainele, mai ales la gît și piept, pentru ușurarea respirației, se flagelează tegumentele, se asigură inhalarea de aer proaspăt și rece, eventual se inhalează vapori de oțet sau amoniac. Aceste măsuri simple sînt suficiente pentru a combate o sincopă vasodepresoare (lipotimie, leșin, *common fainting*).

Dacă în circa 1 minut cunoștința nu a revenit și bradicardia persistă, se administrează, parenteral, un medicament simpaticomimetic (adrenalină, 0,05 mg; efedrină, 25 mg) sau anticolinergic (atropină, 0,5—1 mg).

Sincopa prin oprire cardiacă pune însă probleme deosebite de terapeutică de urgență. Diagnosticul de oprire cardiacă trebuie pus imediat (dispariția zgomotelor cardiace, puls carotidian absent, tensiune arterială 0, apnee, midriază) și măsurile terapeutice (resuscitarea cardiacă) menite să restabilească circulația cerebrală trebuie aplicate în timp de 3 — 4 minute, maximum 5 minute, de la oprirea inimii, pentru a preveni leziunile cerebrale ireversibile (15). Literatura recentă abundă în articole de popularizare a tehnicii masajului cardiac extern (sau „cu torace închis") și, în general, a planului de acțiune pentru resuscitarea cardiacă (9, 12, 17), accentuînd necesitatea existenței unei echipe medico-sanitare perfect antrenate pentru aplicarea exactă a acestor măsuri. S-au realizat și „monitoare" cardiace care au rolul de a semnala oprirea cardiacă la bolnavii expuși la asemenea accidente (infarct miocardic acut, bloc atrioventricular cu sindrom Stokes-Adams, anestezie, aritmii, cateterism cardiac, intervenție chirurgicală). Aparatul dă o alarmă sonoră, demonstrează mecanismul opririi cardiace (asistolă sau fibrilație ventriculară) prin osciloscopul catodic și prin conectarea cu un *pacemaker* și un defibrilator, asigură stimularea electrică externă imediată și automată, în caz de asistolă ventriculară, respectiv defibrilarea electrică în caz de fibrilație ventriculară (14, 20).

Scanned with OKEN Scanner

Imediat ce s-a precizat diagnosticul de oprire cardiacă, bolnavului, culcat pe podea, i se aplică o lovitură pe regiunea precordială. Se asigură libertatea căilor aeriene superioare prin hiperextensia gîtului şi împingerea mandibulei. Imediat se începe respiraţia artificială prin metoda „gură la gură" sau „gură la nas". După 3—4 insuflări se începe masajul cardiac extern. Medicul îngenunchează lîngă bolnav, îi dezgoleşte pieptul, repereză treimea inferioară a sternului, aplică podul unei palme pe această regiune şi cealaltă mînă deasupra primei şi apasă cu greutatea propriului său corp, pentru a deplasa vertical sternul cu 1,5—3 cm, într-un ritm de 60—80 de apăsări/min. Se controlează cu atenţie eficacitatea masajului prin apariţia pulsaţiilor la carotidă şi femurală, apariţia unei tensiuni arteriale sistolice de 60—125 mm Hg şi constricţia pupilelor. Respiraţia „gură la gură" continuă în tot acest timp în ritm de o insuflaţie la 4 apăsări precordiale. Dacă nu există nici un ajutor, aceeaşi persoană efectuează şi masajul cardiac şi respiraţia artificială, întrerupînd masajul la fiecare 15—30 de secunde, pentru a insufla plămînii de 3—4 ori la rînd. Masajul cardiac nu trebuie să fie executat cu brutalitate, pentru că poate produce accidente : fracturi costale, hemotorax, hemopericard, ruptură de ficat şi/sau splină.

Dacă după 2 minute de masaj activitatea cardiacă spontană nu apare, se injectează 3—10 ml adrenalină în soluţie de 1/10 000 sau clorură de calciu 4—6 ml soluţie de 10%, intravenos sau intracardiac (la 3 cm de marginea stîngă a sternului, în spaţiile al IV-lea sau al V-lea intercostale). Masajul cardiac continuă imediat. Se înregistrează electrocardiograma pentru a determina tipul de oprire cardiacă (asistolă ventriculară sau fibrilaţie ventriculară). Se instituie o perfuzie intravenoasă cu un medicament vasopresor (noradrenalină).

Cînd electrocardiograma arată fibrilaţie ventriculară, se aplică defibrilarea electrică externă. Un electrod este aplicat pe groapa suprasternală, altul sub mamelonul stîng. Electrocardiograful este deconectat, reanimatorul se îndepărtează de bolnav. Se aplică un şoc de 450—500 V, timp de 0,25 secunde, după care se reîncepe imediat masajul. Dacă nu se obţine defibrilarea, se repetă două şocuri cu acelaşi voltaj, în succesiune rapidă. În cazul cînd şi acestea rămîn ineficace, trebuie presupusă existenţa anoxiei sau acidozei cardiace, care zădărnicesc acţiunea terapeutică şi de aceea trebuie rapid combătute (9) : verificarea ventilaţiei, la nevoie bronhoaspiraţie, oxigenoterapie prin intubaţie cu presiune pozitivă intermitentă, alcalinizare cu soluţie de bicarbonat de sodiu 44 mEq (sau 3,75 g/50 ml), intrave-

Scanned with OKEN Scanner

nos, la fiecare 5 minute, repetarea adrenalinei sau clorurii de Ca, intracardiac sau intravenos, chinidină sau procainamidă în perfuzie, intravenos (50—200 mg, repetate la 2 minute). Dacă defibrilarea nu reuşeşte, se practică masajul cardiac direct prin toracotomie. Acesta este de altfel întotdeauna preferabil cînd oprirea cardiacă survine în timpul unei operaţii sau anesteziei în sala de operaţie. Electrozii sînt aplicaţi direct pe inimă; se administrează maximum 10 şocuri cu 100—170 V, timp de 0,10—0,15 secunde. Edemul cerebral rezidual, apreciat prin întîrzierea revenirii cunoştinţei după o defibrilare reuşită, va fi tratat prin hipotermie, uree, în soluţie de 30%, intravenos (1—1,5 g/kilocorp, în 1—2 ore), glucoză 33%, intravenos, sulfat de magneziu 20% intravenos, Lucidril 2—4 fiole.

Dacă electrocardiograma arată asistolă ventriculară, se asigură, în mod necesar, o oxigenare cardiacă bună, prin respiraţie artificială şi masaj cardiac extern şi se aplică stimularea electrică prelungită prin *pacemaker* extern, în timp ce se încearcă trezirea activităţii ventriculare intrinseci cu amine vasopresoare, cel mai bine adrenalină sau izoproterenol (Isuprel), diluate, intravenos, acesta din urmă avînd avantajul de a nu creşte tensiunea arterială. Se administrează 4 mg izoproterenol, în 1 000 ml glucoză 5%, în perfuzie intravenoasă, cu un ritm iniţial de 15—30 de picături, accelerîndu-se treptat, pînă la apariţia unei frecvenţe cardiace mai rapide sau a unei hipertensiuni arteriale (21).

Pentru stimularea electrică se folosesc curenţi de 15—100 V, cu o durată de 0,003 secunde, aplicaţi prin 2 electrozi circulari de 3 cm diametru, unul în regiunea apexiană, celălalt deasupra sau parasternal stîng, distanţaţi la cel puţin 5 cm. *Pacemaker*-ul este reglat pentru a emite 60 de stimuli/min., amplitudinea fiind crescută treptat, plecînd de la 0 şi pînă la emiterea unor stimuli eficienţi, traduşi prin apariţia pulsului periferic şi a complexelor *QRS* pe electrocardiogramă. Singurele efecte neplăcute sînt durerile, tresăririle musculare şi ulceraţia pielii, dacă aparatul este menţinut mult timp (20).

Tratamentul de urgenţă în sincopele de origine cardiacă prin alt mecanism decît asistola sau fibrilaţia ventriculară variază în funcţie de afecţiunea cauzală: în caz de tamponadă cardiacă, evacuarea pericardului; aritmiile se tratează prin digitalizare rapidă intravenoasă, chinidină, procainamidă sau, recent, prin contraşoc cu curent alternativ, aplicat în perioada nevulnerabilă a ciclului cardiac (10).

Tratamentul de fond. Acesta vizează prevenirea sincopelor, în primul rînd prin înlăturarea sau ameliorarea afecţiunii de bază

Scanned with OKEN Scanner

(neurologice, endocrine, metabolice, nutriţionale etc.). Pentru prevenirea hipotensiunii ortostatice se recomandă ciorapii şi bandajele elastice, corsetul abdominal, hainele pneumatice cu perete dublu care pot fi umflate la o presiune de 25—30 mm Hg (Sieker, citat de 10), masajul abdominal, gimnastica, duşurile reci, fricţiunile cu peria, băile carbogazoase, care tonifică musculatura abdomenului şi a membrelor inferioare şi favorizează întoarcerea venoasă (12).

Medicamentele folosite sînt foarte diverse, în general cu efect vasoconstrictor: adrenalina 0,03—0,05 mg, izopropilnoradrenalina (Isuprel) 10—15 mg, sublingual, sau 0,2 mg injectabil, efedrina 25 mg, amfetamina 5—10 mg, Paredrina 60 mg, Neosinefrina 20 mg (toate dozele indicate se pot repeta de 1—4 ori), benzedrina, prostigmina, ergotamina, Effortilul, Veritolul, DOCA 10—20 mg, asociată cu clorură de sodiu sau, mai recent, aldosteronul 1—2 mg.

În sincopa prin hipersensibilitatea sinusului carotidian se dau aceleaşi medicamente, la care se adaugă tinctură de beladonă (10—15 picături × 3), atropină (0,3 mg × 3), scopolamină, probantină, pentru efectul anticolinergic. Se tratează, la nevoie, chirurgical, adenopatia sau tumoarea care comprimă sinusul. Se poate recurge la iradierea sau chiar denervarea sinusului (7, 14).

Sincopele prin reflex viscerovagal pot fi prevenite prin administrarea de atropină înainte de puncţii ale seroaselor, endoscopii etc.

O menţiune specială trebuie făcută pentru tratamentul preventiv al sincopelor în sindromul Stokes-Adams. Se întrebuinţează atropina (1—2 mg), efedrina (25—200 mg, *per os*, din 4 în 4 ore sau 2 mg, intramuscular), dar mai ales izopropilnoradrenalina (Isoproterenol, Isuprel, Alupent, Aleudrină, Bronhodilatin), sublingual 5—10 mg, subcutanat 0,6—1,2 mg sau în perfuzie intravenoasă cu 1 mg/200 ml glucoză 5%, cu ritm de 9—20 de picături/min.

Izopropilnoradrenalina excită centrii superiori (sinoatrial şi atrioventricular) ai automatismului cardiac, stimulează ritmul idioventricular, dar nu şi centrii inferiori ventriculari, astfel că nu induce fibrilaţie ventriculară. Creşte volumul pe bătaie, forţa de contracţie a miocardului şi fluxul sanguin coronarian, nu produce tremurături şi excitaţie nervoasă (7). Efectul antiaritmic al izopropilnoradrenalinei se explică, pe lîngă creşterea fluxului sanguin coronarian, care face să scadă iritabilitatea miocardică, şi prin accelerarea centrului idioventricular, astfel

Scanned with OKEN Scanner

că focarele ectopice nu mai au timp să intervină pentru a produce aritmii ventriculare (21).

Se mai folosesc : lactatul de sodiu, soluţie molară (112 g/l) sau molară/2 (400—900 ml/zi), care îşi exercită efectul favorabil prin alcaloză şi hipokaliemie ; cortizonul şi derivaţii săi, 40—60 mg/zi, care ar reduce edemul inflamator în jurul ţesutului de conducere, dar mai probabil acţionează prin hipokaliemie ; salureticele de tipul clorotiazidei, 500 mg/zi, care acţionează tot prin hipokaliemie. Chinidina, procainamida şi potasiul sînt contraindicate, avînd o acţiune deprimantă miocardică (8).

Se răspîndeşte în ultimul timp întrebuinţarea *pacemaker*-ului electric la bolnavii cu sindrom Stokes-Adams rezistent la tratamentul medicamentos, care nu sînt prea în vîrstă sau cu o stare generală alterată, sau la bolnavii cu bloc atrioventricular complet şi ritm idioventricular prea lent, care, din acest motiv, ajung în insuficienţă cardiacă. Întrucît stimularea electrică trebuie menţinută indefinit şi electrozii exteriori necesită curenţi de voltaj mare, care produc dureri şi iritaţie cutanată, se preferă implantarea electrozilor direct în miocard, prin toracotomie, astfel că voltajul necesar este mult mai mic (20). Sursa de curent e miniaturală, compusă din baterii sau tranzistori producînd stimuli de 7 V şi 14 mA, cu o durată de 0,002 secunde la o alură de 70—75/min. Bateriile durează 5 ani. Acest generator poate fi aşezat în ţesutul grăsos perirenal, iar firele de conectare cu electrozii sînt trecute prin diafragm, pînă în vecinătatea inimii. Electrozii sînt implantaţi în ventriculul stîng, la 2 cm unul de altul, într-o zonă avasculară (13).

E de remarcat că competiţia dintre activitatea sinoatrială proprie şi cea a *pacemaker*-ului electric nu produce niciodată fibrilaţie ventriculară, ci doar o parasistolie artificială cu ritm neregulat, care nu are semnificaţie clinică. De altfel s-a găsit un dispozitiv electronic pentru stimularea ventriculelor în funcţie de alura atrială, astfel că ritmul ventricular creşte la nevoie (efort, febră), dar aparatul e mare şi complex (Nathan, citat de 20).

★

Şocul (colapsul) diferă de sincopă prin : a) modul de instalare mai lent, care permite o redistribuire a sîngelui circulant (aşa-zisa „centralizare" menţionată de şcoala germană) de natură să evite ischemia cerebrală violentă şi, implicit, pierderea cunoştinţei ; b) durata mai prelungită a hipotensiunii arteriale, care produce o perfuzie inadecvată a tuturor organelor şi ţesuturilor, aceasta din urmă constituind tulburarea fundamentală în şoc. Şocul reprezintă forma acută sau subacută a insuficienţei circulatoare, iar sincopa forma ei supraacută (8).

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori admit oarecare deosebiri între colaps şi şoc (10):

Colaps	Şoc
Apare subit	Se instalează mai insidios
Există prăbuşire tensională de la început	Tensiunea arterială e normală în faza „compensată"
Uşor reversibil	Mai greu reversibil
Nu există leziuni anatomopatologice	Există leziuni anatomopatologice

De fapt, aceste deosebiri se referă mai ales la stadiul iniţial (hemodinamic), comparativ cu stadiul tardiv (metabolic, eventual ireversibil) al aceluiaşi proces în evoluţie dinamică; de aceea, tendinţa actuală este de a identifica practic termenii de colaps şi şoc sau, mai exact, de a considera colapsul ca aspectul strict hemodinamic al noţiunii mai complexe de şoc (24).

Clasificarea şocului se face cel mai bine după mecanismul iniţiator şi predominant al insuficienţei circulatoare (3, 5, 7, 13, 16, 21, 23):

1. Şocul hipovolemic (oligemic), datorit pierderilor masive de lichide:
a) sînge (în: hemoragii externe şi interne, traumatisme, şoc operator);
b) plasmă (în: peritonită, pancreatită, traumatisme, arsuri, boala Addison);
c) lichid extracelular (în: vărsături severe, diaree, ocluzie intestinală, acidoză diabetică, insuficienţă renală cronică).

2. Şocul cardiogen, datorit prăbuşirii primitive a debitului cardiac în infarctul miocardic. Aci mai pot fi adăugate şi unele din afecţiunile menţionate la cauzele cardiace ale sincopei prin scăderea debitului cardiac: hemopericard, revărsat pericardic masiv, aritmii cu alură foarte rapidă, ruptură de valvă, cordaj, muşchi papilar etc.

3. Şocul hemoobstructiv (3) în embolia şi tromboza pulmonară masivă, mixomul atrial pedunculat, trombus valvular obstructiv.

4. Şocul endotoxinic (bacteriemic), datorit sechestrării sîngelui în teritoriul venos splanhnic (*venous pooling*).

5. Şocul neurogen şi vasogen, datorit alterării primare a tonusului vascular în boli infecţioase, intoxicaţii exo- şi endogene, infarcte, tromboze şi perforaţii viscerale, anestezii, anafilaxie (şocul histaminic), sindromul Watterhouse-Friedrichsen, expunerea la căldură şi frig extrem.

Desigur că mecanismele se pot intrica, complicînd patogenia şocului, dar de regulă unul din factori este evident predominant şi tratamentul se orientează în funcţie de acesta.

Şocul hipovolemic prin hemoragie reprezintă tipul cel mai pur de şoc şi a folosit mereu ca model experimental pentru elucidarea fiziopatologiei şocului. Pierderea rapidă a unei cantităţi de sînge depăşind 1/3 din volumul sanguin circulant produce un dezechilibru acut hemodinamic, tradus prin scăderea întoarcerii venoase şi a debitului cardiac. Organismul răspunde la acest *stress* prin mecanisme compensatoare (23):

a) Răspunsurile imediate sînt de ordin nervos reflex, umoral şi neuroumoral. Ele tind să menţină debitul cardiac şi rezistenţa periferică şi să redistribuie, cît mai util, volumul sanguin rămas. Baroreceptorii de la nivelul sinusului carotidian şi din pereţii vaselor mari activează reflex centrul vasomotor şi alţi centri. Se produce o vasoconstricţie arteriolară, care creşte rezistenţa vasculară periferică, şi o tahicardie prin stimulare simpatică şi inhibiţie vagală, care tinde să menţină debitul cardiac. Activitatea simpatică crescută stimulează formarea şi eliberarea de adrenalină şi noradrenalină, de către medulosuprarenală, şi simpatină, la nivelul joncţiunilor

neuroefectoare simpatice (catecolaminele cresc în şoc pînă la 300 de ori). Aceşti hormoni întăresc şi prelungesc creşterea rezistenţei vasculare periferice produse pe cale nervoasă reflexă şi au un efect cronotrop şi inotrop pozitiv asupra inimii, care creşte eficienţa cardiacă. Se admite şi o secreţie renală a unei substanţe vasoconstrictoare (V.E.M. — „material vasoexcitant"), cu efect mai ales la nivelul ficatului şi rinichiului. Creşterea rezistenţei periferice nu este egală în întreg patul vascular: la nivelul miocardului catecolaminele scad rezistenţa vasculară coronariană; nici la nivelul creierului rezistenţa vasculară nu creşte prea mult, probabil datorită insensibilităţii relative a vaselor sale la substanţele vasoactive. Creşterea cea mai accentuată se produce la nivelul pielii, rinichilor şi ficatului. Prin urmare, inima şi creierul, ca organe imediat necesare pentru menţinerea vieţii, sînt favorizate de noul regim circulator („centralizarea circulaţiei", descrisă de Duesberg în 1944, citat de 11). Ficatul şi rinichiul pot fi neglijaţi temporar, dar vor avea o importanţă decisivă pentru supravieţuire, după ce pericolul imediat a fost înlăturat.

b) Răspunsurile homeostazice întîrziate tind spre restaurarea volumului sanguin circulant. Din cauza fluxului sanguin diminuat, rinichiul eliberează renină, care, acţionînd asupra substratului specific, formează angiotensina, vasoconstrictor puternic şi stimulator al secreţiei de aldosteron, în felul acesta influenţînd excreţia sodiului şi a apei. Reducerea volumului sanguin în sine excită formarea de A.D.H., iar acesta promovează retenţie de apă la nivelul rinichilor, deci hemodiluţie. Reducerea volumului sanguin excită şi secreţia de aldosteron de către zona glomerulară a corticosuprarenalei, cu acelaşi efect de expansiune a volumului plasmatic. Aproape imediat după hemoragie lichidul extracelular pătrunde în vase, pare-se mai ales pe cale limfatică, accentuînd expansiunea volumului plasmatic obţinută prin efectele hormonale descrise. Hemodiluţia se evidenţiază prin scăderea cifrei hematiilor, a hematocritului şi a proteinemiei. Masa eritrocitară e restaurată mai tîrziu, ea fiind mai puţin importantă în prima fază. Mecanismele de stimulare a eritropoiezei sînt încă obscure, dar există dovezi în direcţia unei eliberări crescute de eritropoietină la nivelul rinichiului.

Dacă tulburările şi mecanismele compensatoare respective în stadiul hemodinamic al şocului hipovolemic sînt binecunoscute astăzi (datorită în parte şi unor metode recente de investigaţie ca: măsurarea fluxului sanguin în organe fără canularea vaselor prin debitmetru electromagnetic, măsurarea debitului cardiac, volumului plasmatic şi eritrocitar cu albastru Evans T—1824, albumină marcată cu I^{131} şi Cr^{51}) (12), fiziopatologia altor tipuri de şoc şi patogenia tulburărilor biochimice ale şocului ajuns în stadiul metabolic sînt mai puţin clare. Acestea din urmă se produc prin activarea sistemelor simpaticomedulosuprarenal şi hipofizocorticosuprarenal, care produc hiperglicemie şi hiperlactacidemie şi prin trecerea de la metabolismul tisular aerob la cel anaerob, ca o consecinţă a anoxiei tisulare prelungite. Apare o acidoză metabolică cu scăderea pH-ului, creşterea lactatului şi piruvatului. Dacă tulburările persistă, şocul ajunge în stadiul ireversibil al modificărilor sistemelor enzimatice intracelulare generatoare de energie. Apare disfuncţia hepatică, tradusă prin scăderea sintezei de protrombină, fibrinogen şi alte proteine, iar în plasmă creşte concentraţia aminoacizilor. Depresiunea nervoasă centrală se manifestă prin oprirea respiraţiei, absenţa reflexelor cornean şi pupilar, bradicardie. Miocardul îşi pierde forţa de contracţie. Apare insuficienţa renală prin tubulonefroză acută cu anurie, uremie şi hiperpotasemie (care, în parte, se datoreşte şi leziunilor tisulare anoxice).

Cauzele şi mecanismul ireversibilităţii şocului — adică şocul ajuns în stadiul în care restabilirea volumului sanguin şi celelalte măsuri terapeutice nu mai sînt capabile să menţină tensiunea arterială la un nivel satisfăcător — constituie probleme neelucidate ale acestuia. Este însă foarte important de stabilit, în faţa unui caz dat, dacă este vorba de o ireversibilitate reală sau de una aparentă. Aceasta din urmă poate fi rezultatul unui tratament inadecvat, de exemplu transfuzii san-

Scanned with OKEN Scanner

guine aplicate cu întîrziere şi/sau în cantitate insuficientă, sau se datoreşte continuării sîngerării în plăgi, mase musculare sau cavităţi, sau ignorării unor leziuni şi complicaţii asociate ca: pneumotorax cu hipertensiune, embolie gazoasă, tamponadă cardiacă, embolie cerebrală, infecţie cu bacili gram-negativi sau anaerobi sau boli cronice preexistente (23, 26).

Ideea mai veche a apariţiei în circulaţie a unor substanţe „şocogene" ca „materialul vasodepresor" — V.D.M. al lui de Shorr, sau a unei „toxine" hepatice ori musculare, reluată de Fine (citaţi de 12), nu este în general acceptată. Un rol important este atribuit de unii autori agregării hematiilor şi trombozelor intravasculare (Hardaway, citat de 27), dar tratamentul cu heparină nu dă rezultate. Principalul factor de ireversibilitate a şocului este scăderea fluxului sanguin către organele vitale, producînd leziuni ischemice prin vasoconstricţie excesivă şi prelungită.

Vasoconstricţia se manifestă, la început, prin spasm venular şi arteriolar. Dacă acesta se prelungeşte, ischemia şi acidoza locală produc o relaxare a sfincterelor precapilare („vasele de rezistanţă"). Sfincterele postcapilare („vasele de capacitanţă"), aflate pe latura venoasă a capilarelor, sînt mai rezistente la anoxie şi acidoză (Lewis, citat de 12) şi îşi menţin încă tonusul după ce celelalte au cedat. De aceea, sîngele umple paturile capilare şi anoxia ischemică se transformă în anoxie stagnantă. Aceasta sechestrează sînge din circulaţia activă (*pooling*) şi, prin creşterea presiunii hidrostatice în patul vascular respectiv, produce transvazare plasmatică, mai tîrziu chiar sufuziuni sanguine. La cîine, intestinul este cel mai sensibil organ la anoxie şi necroza ischemică a mucoasei intestinale are un rol fundamental în mecanismul ireversibilităţii şocului la acest animal. Deşi la om intestinul nu are nici pe departe un rol atît de important în fiziopatologia şocului ca la cîine, sechestrarea sîngelui în patul vascular splanhnic este factorul predominant patogenetic în şocul endotoxinic prin bacterii gram-negative (cel mai des colibacilul), a căror pătrundere în circulaţie este favorizată de leziunile intestinale (27). Endotoxina are un efect indirect extraordinar de stimulare vasopresoare, producînd o vasoconstricţie splanhnică excesivă (14). Acest tip de şoc este important prin frecvenţa sa ridicată în mediul spitalicesc, în special în serviciile de chirurgie (a treia cauză de şoc după hemoragie şi infarctul miocardic) (22), mortalitatea foarte ridicată prin insuficienţă renală (60—82%) şi, din punct de vedere teoretic, prin faptul că ridică problema consecinţelor vasoconstricţiei, mecanism compensator util în prima fază a şocului, dar putînd întreţine ulterior o ischemie cu efecte dezastruoase asupra organelor vitale (mai ales asupra rinichiului). Fine (6) crede că vasoconstricţia generalizată scade capacitatea de detoxifiere a sistemului reticulohistiocitar, ceea ce ar permite endotoxinelor absorbite din intestin să-şi exercite efectul de intensificare a vasoconstricţiei. Rolul vasoconstricţiei excesive prin patogenia ireversibilităţii şocului este mult discutat azi în literatură şi are un corolar terapeutic important, cum se va vedea.

O patogenie deosebită are şocul cardiogenic în infarctul miocardic, al cărui mecanism complet este de altfel încă insuficient cunoscut. Volumul sanguin şi presiunea venoasă sînt normale. Rezistenţa periferică este fie nemodificată, fie crescută. Debitul cardiac este scăzut, din cauza alterării forţei de contracţie a miocardului, dar nu paralel cu gradul şocului, ceea ce sugerează participarea unor factori suplimentari. Şocul se datoreşte creşterii insuficiente a rezistenţei periferice, ca răspuns compensator la scăderea debitului cardiac (18). În formele foarte dureroase, acest deficit al vasoconstricţiei periferice este datorit unui reflex vasovagal. Un rol important în mecanismul şocului cardiogen au aritmiile cu alură ridicată, care pot complica un infarct acut, prin limitarea umplerii diastolice a inimii.

Tratamentul şocului. În tratamentul şocului hipovolemic (oligemic), pe lîngă hemostaza chirurgicală a plăgilor şi a altor surse de pierdere sanguină, asigurarea ventilaţiei, comba-

Scanned with OKEN Scanner

terea durerii şi agitaţiei, oxigenoterapia, poziţia Trendelenburg, încălzirea mediului ambiant, rolul fundamental revine refacerii volumului sanguin prin perfuzii de sînge. Sîngele trebuie administrat precoce, în cantitate suficientă şi în ritm rapid. Pericolul subaprecierii cantităţii de sînge pierdut trebuie mereu avut în vedere. Evaluarea întinderii plăgii, cantitatea de sînge aspirat şi conţinut în comprese, în timpul operaţiei, măsurarea circumferinţei membrului traumatizat furnizează date mai utile decît determinarea hematocritului şi hemoglobinei (a căror modificare fiind legată de hemodiluţie apare cu o anumită întîrziere) sau determinarea volumului sanguin (care implică metode laborioase, greu de aplicat în situaţii de urgenţă şi dă rezultate deseori falsificate din cauza încetinirii circulaţiei şi sechestrării sîngelui în unele paturi vasculare) (12). Cea mai bună metodă pentru a aprecia dacă transfuziile de sînge au fost suficiente sau, dimpotrivă, mai trebuie continuate, este măsurarea presiunii venoase centrale, prin introducerea unui cateter în vena cavă sau atriul drept. Această presiune trebuie menţinută între 5 şi 15 cm apă. Deşi la bolnavii în vîrstă, cu rezervă miocardică diminuată printr-o cardiopatie coronariană cunoscută sau latentă, există riscul supraîncărcării circulaţiei (edem pulmonar acut), grija refacerii corecte a volumului sanguin trebuie să reprezinte o preocupare majoră în tratamentul şocului hipovolemic.

Plasma este întrebuinţată fie cînd lipseşte sîngele, deşi prezintă dezavantaje practice şi biologice, fie în caz de hemoconcentraţie, ca în arsuri. Substituenţii de sînge sînt soluţii macromoleculare care au avantajul, faţă de sînge şi plasmă, de a nu fi antigenici, nici piretogeni (4), totuşi ei nu reprezintă decît o rezolvare incompletă şi temporară a problemei refacerii masei circulante. Se folosesc polivinilpirolidona (Subtosanul), Peristonul, Dextranul, mai recent Rheomacrodex-ul (Dextran cu viscozitate mică care, astfel, pe lîngă reexpansionarea plasmatică, ar avea şi avantajul ameliorării fluxului sanguin în arteriole şi capilare) (10). Soluţiile saline simple, glucozate ori bicarbonatate sînt necesare numai în cazul deshidratărilor în care se pierde şi lichid extracelular (vezi clasificarea), deci devine importantă şi reechilibrarea hidroelectrolitică, care va fi apreciată prin măsurarea intrărilor şi ieşirilor de lichide şi prin determinări repetate ale ionogramei (4).

În şocul hipovolemic medicaţia vasopresoare nu este indicată decît cel mult pentru a stimula tonusul arteriolar, concomitent cu/sau după refacerea volumului circulant. În nici un caz substanţele vasopresoare nu pot înlocui măsurile de refacere a

Scanned with OKEN Scanner

masei circulante, ba chiar pot avea un efect nociv prin accentuarea vasoconstricţiei şi, deci, a ischemiei hepato-renale în fazele avansate ale şocului. Unii autori iau de aceea poziţie hotărîtă împotriva utilizării acestui tratament în şocul hipovolemic şi endotoxinic (12, 19).

Medicaţia vasopresoare este însă cheia tratamentului în şocul cardiogen din infarctul miocardic, întrucît creşterea insuficientă a rezistenţei vasculare periferice în faţa unui debit cardiac scăzut reprezintă mecanismul esenţial al acestui tip de şoc. De altfel, medicaţia vasopresoare, pe lîngă creşterea rezistenţei periferice, ameliorează şi contracţia cardiacă şi deci debitul cardiac. Unii autori atribuie acestei din urmă acţiuni efectul favorabil al medicaţiei vasopresoare în şocul cardiogen (Sarnoff, citat de 8).

Noradrenalina (Norartrinal, Arterenol, Levophed) este cel mai folosit agent vasopresor. Produce vasoconstricţie arteriolară şi venulară, contractă organele rezervoare de sînge. Asupra inimii produce vasodilataţie coronariană şi are efect cronotrop şi inotrop pozitiv. Nu dă tahicardie, nu creşte consumul de oxigen al miocardului, nu produce hiperexcitabilitate miocardică şi, deci, nu expune inima la fibrilaţie ventriculară (9, 15). Se administrează în perfuzie intravenoasă, în concentraţie de 8 mg/l soluţie glucozată 5%, cu un debit de 20—40 de picături/ /min., reglat astfel încît să crească şi să menţină tensiunea arterială sistolică la cel puţin 100 mm Hg (120 mm Hg, la un hipertensiv anterior). Dacă efectul acesta întîrzie, este preferabil să nu se accelereze ritmul perfuziei, ci să se mărească concentraţia soluţiei, pentru a nu supraîncărca circulaţia. Mai exact încă decît prin măsurarea tensiunii arteriale se poate aprecia eficacitatea tratamentului prin măsurarea debitului urinar (cu ajutorul unei sonde vezicale *à demeure*), care trebuie să atingă 0,5 ml/min. Noradrenalina are dezavantajul că, injectată paravenos, produce necroză tisulară, accident care poate fi combătut cu regitină (fentolamină), infiltrată la locul extravazării, sau prevenit prin introducerea în perfuzorul conţinînd soluţie de noradrenalină a regitinei, în doză de 5 mg, care nu diminuează acţiunea presoare a acesteia (25).

Metaraminolul (Aramina) are, faţă de noradrenalină, avantajele de a putea fi administrat atît intravenos, cît şi intramuscular, întrucît nu produce necroză tisulară. Are un efect mai slab decît noradrenalina, dar mai gradat (instalat în 2—5 minute) şi mai prelungit (25 de minute). Ca şi noradrenalina creşte fluxul sanguin coronarian şi forţa de contracţie a miocardului.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat fie la începutul tratamentului, pînă la montarea perfuziei de noradrenalină, întrucît se poate administra pe loc intramuscular, fie la sfîrşitul perfuziei cu noradrenalină, întrucît efectul său mai prelungit evită întreruperea bruscă a tratamentului vasopresor. Dozele recomandate sînt de 3 —15 mg, administrate intravenos, 15 —50 mg intramuscular, 50 —100 mg/l în perfuzie.

Mod de acţiune şi indicaţii similare cu metaraminolul au : fenilefrina (Neosinefrina, Badryal, 2 —5 mg, intravenos ; 5 — 15 mg, intramuscular repetat), mefentermina (Mephyne, Wyamine, 5 —20 mg intravenos ; 15 —30 mg intramuscular repetat la 1/2 —1 oră ; 75 mg $^0/_{00}$ în perfuzie), metoxamina (Vasoxyl, 5 mg intravenos ; 15 mg intramuscular repetat ; 100 mg $^0/_{00}$ în perfuzie). Aceasta din urmă nu are însă efecte stimulente asupra miocardului (1). Ultimul agent vasopresor apărut, încă insuficient experimentat în clinică, este angiotensina II (Hypertensin CIBA), cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut, dar cu efecte nedorite asupra inimii : produce vasoconstricţie coronariană şi, deci, scade debitul coronarian, scade întoarcerea venoasă şi deci debitul cardiac, scade forţa de contracţie a miocardului. De aceea este contraindicat în infarctul miocardic şi se recomandă numai în infarctele al căror şoc nu răspunde la medicaţia vasopresoare obişnuită şi în care riscul deprimării miocardice poate fi considerat mai mic decît riscul unei hipotensiuni arteriale catastrofale (15). Doze : 2,5 —5 mg/250 ml soluţie glucozată 5%, perfuzie intravenoasă 20 pic./min. Acţionează în 20 —60 de secunde.

Trebuie menţionat că tratamentul şocului cardiogen al infarctului miocardic implică obligatoriu şi tratamentul infarctului propriu-zis, sau al complicaţiilor sale eventuale, generatoare ele însele de şoc, ca : aritmiile paroxistice, blocul atrioventricular complet, edemul pulmonar acut.

În tratamentul şocului endotoxinic (bacteriemic), antibioticele administrate la timp, în doze mari şi în conformitate cu rezultatele testării sensibilităţii germenilor, reprezintă baza tratamentului. Tetraciclinele (2 —3 g *per os* sau intravenos), cloramfenicolul (aceleaşi doze), polimixina B (200 mg), streptomicina (1 g), stafcilina (dimetoxifenilpenicilina, 6 g, în caz de infecţii cu stafilococi rezistenţi) sînt antibioticele recomandate (13, 14, 22).

Cît despre agenţii vasopresori, deşi sînt încă recomandaţi în publicaţii foarte recente (13, 14), alţi autori îi consideră contraindicaţi, întrucît accentuează ischemia şi leziunile consecutive ei la nivelul organelor vitale (rinichiul în primul rînd,

Scanned with OKEN Scanner

ficatul) (2), de a căror integritate depinde prognosticul final al şocului, şi scad volumul de sînge circulant (12, 18). Conform acestei concepţii, vasoconstricţia nu numai că nu trebuie accentuată prin tratament vasopresor, dar trebuie combătută prin administrarea de blocante adrenergice (fenoxibenzamina) care produc vasodilataţie, ameliorînd astfel perfuzia organelor vitale, şi cresc volumul circulant. În acelaşi scop Laborit (citat de 17) preconizează medicaţia neuroleptică (clorpromazina). Experimental, la cîine, s-a dovedit că fenoxibenzamina (Dibenzylina), administrată preventiv în doze de 1 mg/kilocorp, intravenos, împiedică ischemia şi necroza intestinului şi permite supravieţuirea majorităţii animalelor supuse unei proceduri standardizate de şocare. În tratamentul şocului deja instalat, efectul fenoxibenzaminei este mai puţin spectaculos. Prin acţiunea sa vasodilatatoare, medicamentul accentuează scăderea tensiunii arteriale, de aceea se administrează numai în asociere cu măsurile de reînlocuire a masei sanguine. Fenoxibenzamina ar permite chiar depistarea unei restaurări incomplete a volumului sanguin, pentru că administrată după o restaurare corectă, nu modifică tensiunea arterială, pe cîtă vreme, în cazul unei refaceri incomplete a masei circulante, administrarea sa este urmată de scăderea tensiunii arteriale, indiciu că perfuziile cu sînge trebuie continuate (18). Fenoxibenzamina antagonizînd vasoconstricţia din circulaţia sistemică, care are drept consecinţă mutarea unui volum de sînge în circulaţia pulmonară, ar reduce pletora pulmonară şi ar scădea astfel pericolul de edem pulmonar acut la bolnavii cu rezervă cardiacă diminuată care primesc perfuzii. Se consideră, de aceea, ca indicaţie pentru tratamentul cu blocante adrenergice, aşa-zisul „colaps de tensiune" (*Spannungskollaps*, Duesberg şi Schroeder, 1944), formă de colaps în care hipovolemia nu este prea marcată, iar vasoconstricţia compensatoare este excesivă („centralizarea izovolemică", menţionată de autorii germani, 11). Deşi interesant teoretic, tratamentul cu blocante adrenergice nu a fost deocamdată introdus în clinica umană, decît cu multă circumspecţie şi numai în cazuri selecţionate, paralel cu/sau consecutiv unei restaurări corecte a masei circulante şi în asociere cu doze foarte mari de hormoni corticosuprarenali (500 —1 000 mg hidrocortizon, intravenos, 12).

Hormonii corticosuprarenali (hemisuccinat de hidrocortizon, Solu-Dacorten, Ultracorten H) sînt în general indicaţi în şocurile rezistente la reînlocuirea masei circulante şi agenţi vasopresori, în şocul endotoxinic (cu excepţia febrei tifoide; pericol de perforaţie intestinală), la addisonieni operaţi, după suprarenalectomie, în şocul anafilactic, în insuficienţa suprarenală acută

(crize addisoniene). Cînd nu au, în circumstanţe speciale, un rol de substituţie (în majoritatea stărilor de şoc nivelul lor seric este crescut) (23), corticoizii cresc sensibilitatea vaselor la acţiunea catecolaminelor, scad permeabilitatea capilară şi astfel protejează ţesuturile de efectul nefavorabil al ischemiei prelungite (12).

În şocul alergic (anafilactic) se folosesc: adrenalină 0,3 — 0,5 ml soluţie $1^0/_{00}$ repetată la nevoie după cîteva minute, antihistaminice, administrate intravenos (Phenergan, Romergan, Benadryl, Piribenzamină etc.), hidrocortizon, intravenos, agenţi vasopresori, oxigenoterapie. Împotriva obstrucţiei bronşice se recomandă aminofilină, iar în caz de edem glotic se practică traheotomie de urgenţă (13).

În ce priveşte şocul din bolile endocrine, insuficienţa suprarenală acută se tratează cu hidrocortizon, administrat intravenos, cortină naturală, intravenos, DOCA, intramuscular (20), perfuzii cu glucoză izotonică şi ser fiziologic, antibiotice, la nevoie agenţi vasopresori, sînge ori plasmă. Şocul care poate apărea imediat după extirparea unui feocromocitom se tratează cu noradrenalină şi hidrocortizon, în perfuzii intravenoase. Şocul din coma diabetică se tratează cu doze mari de insulină, ser fiziologic, agenţi vasopresori, soluţie de bicarbonat de Na 5%, sau lactat de Na 18,5 $g^0/_{00}$ (soluţie molară/6), sau trisaminometan (TAM) pentru combaterea acidozei (4, 23).

O problemă grea este tratamentul şocului ajuns în stadiul metabolic sau „ireversibil". În această fază tensiunea arterială se prăbuşeşte, în ciuda înlocuirii masei sanguine şi a medicaţiei vasopresoare sau, chiar dacă tensiunea arterială poate fi menţinută încă, perfuzia tisulară este compromisă şi apar rapid consecinţele acumulării de produşi toxici ai metabolismului intermediar. Insuficienţa renală acută constituie în acest moment o problemă principală terapeutică. Se va evita suprahidratarea, permiţîndu-se un import de lichide egal cu cantităţile pierdute prin perspiraţie insensibilă, materii fecale, vărsături, drenaj chirurgical şi urină (dacă nu există anurie completă). Aportul caloric trebuie să fie suficient, de 2 000 —3 000 cal., în bună parte realizat prin glucoză administrată intravenos în soluţii concentrate (10 —30%), pentru a diminua catabolismul proteic. Acidoza se combate cu bicarbonat, *per os* sau intravenos, sau lactat de Na, intravenos, trisaminometan. Hiperkaliemia se combate cu rezine schimbătoare de cationi, soluţii de glucoză şi insulină (1 u. insulină la 2 g glucoză), calciu gluconic 10% (10 — 20 ml). În cazurile rezistente la tratament se poate recurge la dializă peritoneală sau prin rinichi artificial, dar succesele sînt rare (14).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Sincopă

1. Bishop L. F., Noble J. — în : Luisada A. — Cardiology, Mc Graw-Hill, New York, 1959.
2. Constantineanu M., Roşianu C. — *Med. interna* (*Buc.*), 1964, vol. 16, nr. 3, p. 273.
3. Cunescu V. — *Med. interna* (*Buc.*), 1963, vol. 15, nr. 1, p. 15.
4. Dexter L. — în : Cecil and Loeb — A Textbook of medicine, ed. a IX-a, Saunders, Philadelphia, 1956, p. 1 259.
5. Ebert R. — *Circulation*, 1963, vol. 27, nr. 6, p. 1 148.
6. Engel G. — în : Cecil and Loeb — A Textbook of medicine, ed. a IX-a Saunders, Philadelphia, 1956, p. 1 495.
7. Friedberg Ch. K. — Diseases of the heart, ed. a II a, Saunders, Philadelphia, 1956, p. 312, 393.
8. Johansson B. W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1961, vol. 8, nr. 1, p. 76.
9. Johnson J. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, vol. 186, nr. 5, p. 468.
10. Lown B., Amarasingham R., Neuman J. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1962, vol. 182, nr. 5, p. 548.
11. Mihăilescu N. R., Russe G. — în : Theodorescu B. — Cardiologia, vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 762.
12. Nichols H. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, vol. 12, nr. 5, p. 632.
13. Parr F. în : Duesberg R. şi Spitzbart H. — Klinik und Therapie der Kollapszustände, Schattauer, Stuttgart, 1963, p. 178.
14. Pèlissier Cl. — *Gaz méd. Fr.*, 1964, vol. 71, nr. 7, p. 1 301.
15. Silverman J. J., Salomon S. — în : Luisada A. — Cardiology, McGraw-Hill, New York, 1959.
16. Swann H. J. C. — Conf. la Congr. naţ. de med. int., Bucureşti, 1964.
17. Teodorescu, P. — *Muncit. sanit.*, 1964, nr. 11, p. 2.
18. Wayne H. — *Amer. J. med.*, 1961, vol. 30, nr. 3, p. 418.
19. Weissler A. M., Warren J. W. — *Amer. Heart JJ.*, 1959, vol. 57, nr. 5 p. 786.
20. Zoll P. M., Linenthal A. J. — *Circulation*, 1963, vol. 28, nr. 3, p. 455.
21. Zoll P. M., Linenthal A. J. — *Circulation*, 1963, vol. 27, nr. 1, p. 1.

Şoc

1. Agress C. M. — *Amer. J. Cardiol.*, 1958, vol. 1, nr. 2, p. 231.
2. André R., Germain A. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1960, vol. 10, nr. 25, p. 2 699.
3. Corday E. — Conf. la Congr. naţ. de med. int. Bucureşti, 1964.
4. Filipescu Z., Curelaru I. — Reechilibrarea funcţională a bolnavului în urgenţe, E'. medicală, Bucureşti, 1963, p. 85.
5. Fine J. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, vol. 12, nr. 5, p. 587.
6. Fine J. — *Amer. J. Med. Ass.*, 1964, vol. 188, nr. 5, p. 427.
7. Frank E. A. — în : Luisada A. — Cardiology, Mc. Graw-Hill, New York, 1959, 14—17.
8. Friedberg Ch. K. — *Circulation*, 1961, vol. 23, nr. 3, p. 325.
9. Funk-Brentano J. L., Amiel J. L. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1960, vol. 10, nr. 35, p. 2 683.
10. Gelin L. E. — în : Bock K. D. — Shock, Pathogenesis and Therapy, Ed. Springer, Berlin, 1962, p. 332.
11. Kroneberg G. — în : Duesberg R. şi Spitzbarth H. — Klinik und Therapie der Kollapszustände, Ed. Schattauer, Stuttgart, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

12. Lillehei R., Longerbeam J. K., Bloch J. H., Manax W. G. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1964, vol. 5, nr. 1, p. 63.
13. Marshall R. J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1964, vol. 48, nr. 2, p. 311.
14. Martin W. J., McHenry M. C. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1962, vol. 46, nr. 4, p. 1 073.
15. Maximilian V. — Masa rotundă de urgenţe cardiovasculare, Bucureşti, mai, 1964.
16. Mihăilescu R. N., Russe G. — în : Theodorescu B. — Cardiologia, vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 461.
17. Moga A., Teodorescu P. — Medicina internă, Ed. medicală, Bucureşti, 1962, p. 285.
18. Nickerson M. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, vol. 12, nr. 5, p. 619.
19. Nickerson M. — în : Bock K. D. — Shock, Pathogenesis and Therapy, Ed. Springer, Berlin, 1962, p. 1 356.
20. Perrault M. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1960, vol. 10, nr. 25, p. 2 770.
21. Rushmer R. F., Van Citters R. L., Franklin D. L. — *Circulation*, 1962, vol. 26, nr. 3, p. 445.
22. Shubin H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 185, nr. 11, p. 850.
23. Simeone F. — *Amer. J. Cardiol.*, 1963, vol. 12, nr. 5.
24. Simeone F. — *Fed. Proc.*, 1961, vol. 20, nr. 2, supl. nr. 9, p. 3.
25. Zucker G. — *Circulation*, 1960, vol. 20, nr. 5, p. 935.
26. * * * — *Lancet*, 1963, vol. 1, nr. 7 280, p. 539.
27. * * * — *Lancet*, 1963, vol. 11, nr. 7 322, p. 1 365.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE ACTUALE ALE TERAPIEI DE PROTECȚIE GASTRICĂ

Dr. A. Pappo

Fiind primul organ digestiv expus unui contact prelungit cu substanțele ingerate, stomacul poate suferi numeroase agresiuni, de ordin mecanic, termic, chimic și microbiologic.

Acest organ se află pus în situația de a se apăra și împotriva propriei sale secreții, care elaborează proteaze și un pH impropriu materiei vii. Numai în atrofia gastrică și în gastrita atrofică cu anaciditate refractară la orice stimulare, conținutul stomacului devine izoionic.

Referitor la fiziologia secreției clorhidropeptice, reamintim că :

1. Vagul vehiculează stimulii slabi ai secreției gastrice bazale și pe cei puternici, declanșați de excitanții condiționali (verbali, vizuali, olfactivi, gustativi) sau de distensia stomacului.

2. Stimulii secretori ai scoarței cerebrale împrumută și calea hipotalamo-hipofizo-suprarenală.

3. Mucoasa antrală, excitată în principal de mono- și polipeptidele de origine alimentară, elaborează gastrina, hormon care determină secretarea acidului clorhidric și a pepsinei de către celulele parietale (marginale) și respectiv principale din epiteliul gastric glandular.

4. Scăderea pH-ului intragastric sub o limită critică ar declanșa elaborarea de către antrul pilloric a unui hormon inhibitor al secreției (44).

5. Chimul acid pătruns în duoden și jejunul proximal determină formarea secretinei, care stimulează exosecreția pancreatică alcalină, și a enterogastronei, care frînează secreția clorhidropeptică.

6. Prima barieră a peretelui gastric în fața sucului acid o constituie stratul continuu de mucus, impermeabil la pepsină și tamponant. Puterea sa antipeptică depinde de conținutul în polizaharide și de gradul său de sulfatare (22).

7. Cînd viteza îndepărtării mucusului o întrece pe aceea a secreției sale, intră în acțiune a doua barieră, constituită din celulele care secretă mucusul și structurile conective intercelulare din epiteliul de înveliș și din gîtul criptelor glandulare ale mucoasei stomacului (21).

„Sterilitatea" pe care acidul clorhidric ar conferi-o cavității stomacului este și ea relativă : în medie 40 000 germeni/mm³.

Ca întreaga mucoasă a tractului alimentar, cea gastrică constituie, în subsidiar, un emonctoriu și un receptacul al unor procese imune din organism.

Profilaxia gastropatiilor presupune combaterea, în primul rînd, a tuturor cauzelor susceptibile să rupă echilibrul dintre peretele stomacului și secreția sa clorhidropeptică, să micșoreze rezistența celui dintîi sau să o mărească pe cea din urmă.

Terapia de protecție gastrică mai implică mijloace de întărire a apărării mucoasei și de frînare a secreției acide. Întrucît cele dintîi sînt încă aleatorii, se încearcă mai mult ruperea diverselor verigi neuroumorale ale elaborării de acid clorhidric. De eficiență încă mai sigură este neutralizarea sucului gastric acid gata format. *In extremis*, se procedează la distrugerea chirurgicală sau prin agenți fizici a structurilor care stau la originea procesului secretor al stomacului.

Aspecte profilactice

Pe lîngă aspectele legate de igiena alimentară și neuropsihică, profilaxia gastropatiilor acordă în ultimii ani o atenție din ce în ce mai mare rolului nociv al unor medicamente. Se vorbește chiar de gastrite și ulcere iatrogene. Astfel, corticosteroizii au fost încriminați că măresc masa celulelor parietale și că micșorează rezistența epitiliului de înveliș (împuținînd stratul de mucus și reducîndu-i viscozitatea). Riscul pe care-l creează în acest sens corticoterapia pare a fi fost totuși supraapreciat, pe baza unilaterală a comportării animalelor de experiență. La 12 voluntari sănătoși nu s-au putut obține, după administrare prelungită de ACTH și preparate cortizonice, leziuni sau hiperaciditate gastrică (42). Într-o serie de cazuri, puseul de boală ulceroasă a fost tratat și jugulat fără a se întrerupe tratamentul cu corticoizi, iar bolile de colagen, în care au fost semnalate cele mai multe ulcere „cortizonice", ar putea cunoaște ele înseși o incidență crescută a ulcerului gastroduodenal (52). Din experiența noastră rezultă că puterea antipeptică a mucusului gastric scade, iar clorhidria de debit și de concentrație crește, la om, mai ales după fluoro-Δ-hidrocortizon și mai ales dacă se asociază corticoterapiei derivați salicilici, butazolidinici sau tolbutamidici. În boli severe de colagen care beneficiază de corticoterapie, inconvenientele abandonării acesteia sînt, totuși, mai mari decît riscul ulcerului (în condițiile unui tratament asociat de protecție gastrică).

Scanned with OKEN Scanner

Hipersecreţie şi chiar hemoragii gastrice au fost observate după alcaloizi de *Rauwolfia* (14). Precauţii se impun mai mult la cei care cumulează diferiţi factori ulcerogeni şi poate o predispoziţie ereditară (ulcerul de 5 ori mai frecvent în antecedentele ereditare la 215 ulceroşi cercetaţi de Rabinovici şi Kublanov, decît la un lot-martor) (41). Din anamneza unui caz al nostru, de poliadenomatoză endocrină, supus şi unor variate tratamente antireumatice, rezulta că ulcerul duodenal debutase clinic după administrarea intempestivă de reserpină. Pentru a corija efectele secundare gastrice ale acesteia, Bonfils, Dubrasquet şi Lambling (6) au încercat să valorifice antagonismul dintre ea şi inhibitorii de monoaminoxidază (iproniazidă).

În ciuda rezervelor pe care le fac experimentatorii în privinţa nocivităţii fumatului asupra stomacului, observaţia clinică adaugă noi piese încriminatorii la dosarul acestei probleme. Pe trei loturi (sănătoşi, ulceroşi şi bolnavi de alte categorii), Piper şi Raine (40) constată, după 4 — 6 ţigarete consecutive, creşterea de 100% a cantităţii aciditătii totale, aciditătii libere şi pepsinei sucului gastric, timp de 2 ore.

Antisepsia acidă

Întrucît limitarea proliferării microbiene în stomac şi în intestinul proximal depinde, în principal, de acidul clorhidric, se încearcă în achiliile gastrice funcţionale stimularea secreţiei acestuia din urmă. Rodewyk şi Surmann (45) administrează în acest scop aminoacizi sau (şi) proteaze fungice, care eliberează aminoacizi din proteinele alimentare, chiar la valorile ridicate de pH ale achilicilor. Izolarea şi purificarea gastrinei (54) oferă posibilitatea unui tratament patogenic în cazurile în care studiul secreţiei gastrice indică deficienţa fazei antrale a secreţiei clorhidropeptice. Secretagoge mai brutale sînt histamina (pînă la 0,04 mg/kilocorp) sau derivaţi ai săi mai activi (N-metil- şi dimetil-histamina) (34), cu asociere de antihistaminice de sinteză care ar corija efectele secundare (vasculare, bronşice), dar nu şi acţiunea excitosecretorie. Înlocuirea histaminei cu preparatul Histalog (3-β-amino-etil-pirazol-dihidroclorid) are avantajul reducerii la minimum a efectelor secundare.

Administrarea substitutivă a acidului clorhidric oficinal rămîne însă deocamdată resursa de căpetenie în cazurile de achilie prin atrofie gastrică sau prin gastrită cronică atrofică. Producerea experimentală a acesteia cu ajutorul instilaţiilor duodenale de suc gastric în adjuvant Freund şi ipoteza că,

Scanned with OKEN Scanner

în această afecţiune, din cauza unui defect al barierei mucoase, sucul gastric s-ar reabsorbi şi ar deveni antigenic (19) nu se pot încă fructifica terapeutic. Iar încercarea de refacere, în atrofia gastrică, a masei celulare parietale, prin administrare de corticoizi şi de extract tiroidian, nu şi-a dovedit eficacitatea şi nici măcar inocuitatea.

„*Pansamente*"

Plecîndu-se de la corelaţia statistică dintre incidenţa ulcerului şi aceea a grupelor sanguine, Jerzy-Glass (24) a constatat, electroforetic, un deficit al sucului gastric în substanţe de grup sanguin avînd structură mucopolizaharidică şi rol în în protejarea mucoasei. Concepţia a generat unele încercări terapeutice : inhibarea pepsinei prin polizaharide sulfatate (7) (22). Acidul sialic a fost, de asemenea, preconizat pentru a împiedica degradarea mucusului gastric de către endopeptidazele pancreatice. Rezultatele clinice nu justifică, deocamdată, folosirea preparatelor respective în locul aşa-ziselor „pansamente" gastrice cunoscute : mucină uscată şi pulverizată, gelatină sau pectină pulverulentă, reglisă, geluri de aluminiu, săruri de bismut şi alte pudre inerte. Mai încurajatoare în acest sens s-au dovedit, dintre medicamentele noi, siliconele, care, pe lîngă proprietăţile antiflatulente, par s-o aibă şi pe aceea de a acoperi mucoasa gastrică cu o fină peliculă acidorezistentă (5).

Neutralizante

Constatarea relativ recentă că neutralizantele sînt evacuate rapid din stomac reactualizează recomandarea lui Porges de a le administra orar (ceea ce astăzi este mai uşor realizabil, graţie tabletării lor). O doză de 4 g de carbonat de calciu, care neutralizează *in vitro* cantitatea medie de acid clorhidric pe care ulcerosul duodenal o produce în 25 — 30 de ore, îşi epuizează efectul terapeutic în 40 de minute (17). Timpul de evacuare a neutralizantului se prelungeşte prin mărirea dozei, dar numai pînă la o anumită limită. Pentru dihidroxiglicinatul de aluminiu, doza optimă este de 2 g (evacuare în 40 de minute), iar pentru gelurile de aluminiu de 30 g (evacuare în 25 de minute). Sun (53) consideră că administrarea neutralizantelor la începutul meselor nu-şi are rostul, deoarece efectul lor se epuizează astfel tocmai atunci cînd începe să slăbească acţiunea neutralizantă a alimentelor.

Scanned with OKEN Scanner

În alegerea alcalinelor, trebuie ţinut seama de gustul lor, de eventualitatea efectelor secundare (sindromul Burnett după exces de carbonat de calciu), dar şi de obişnuinţă. Înlocuind neutralizantul, pe care-l folosea de mult, cu un *placebo*, Bäckman (2) obţine, la 157 din 170 de bolnavi, aceeaşi ameliorare subiectivă.

Medicaţia neurotropă

Dintre medicamentele noi care se adresează interoreceptorilor mucoasei gastrice, citǎm oxetazaina, o glicerinamidă care rezistă mai bine în mediu acid decît novocaina şi produce anestezie mai puternică decît cocaina sau lidocaina (36) (43). Blocarea chemoreceptorilor la nivelul antrului anihilează acţiunea excitanţilor alimentari de stimulare a formării gastrinei (28).

Întrucît 90% dintre fibrele vagale sînt aferente, înscriem tot aci metoda, încă puţin folosită, a infiltrării pneumogastricilor cu novocainǎ pe cale endoesofagiană (18).

Anticolinergicele de sinteză au o răspîndire mai mare (47) şi lista lor s-a completat cu produşi noi, unii avînd acţiune prelungită (6 — 10 ore) şi consideraţi deci capabili să modereze secreţia gastrică nocturnă. Gastroenterologi cu autoritate, ca Grossman (17), de pildă, contestă însă anticolinergicelor de sinteză superioritatea asupra atropinei. La doze uzuale, efectele lor secundare sînt într-adevăr mai slabe, dar scăderea efectivă a secreţiei gastrice nu se obţine decît depăşind aceste doze sau administrîndu-le parenteral. Acţiunea lor de încetinire a evacuării stomacului ar putea fi chiar nocivă în ulcerul gastric, prin accentuarea stazei alimentelor şi deci a producţiei de gastrină (care constituie, după Dragstedt, mecanismul patogenic principal în ulcerul gastric). În schimb, în ulcerul duodenal, în care stimulii vagali întreţin o hipersecreţie continuă, iar neutralizantele trebuie administrate frecvent, pe măsura evacuării lor, anticolinergicele întîrzie această evacuare şi le potenţează astfel efectul. Infirmarea teoriei asupra inervaţiei contrarii a pilorului vine în sprijinul folosirii anticolinergicelor la unii gastritici şi ulceroşi. În ce priveşte mucusul, anticolinergicele nu l-ar reduce cantitativ, ci, dimpotrivă, i-ar mări concentraţia. Amendarea simptomelor bolii ulceroase de către anticolinergice are şi un inconvenient: alterarea tabloului clinic şi, în consecinţă, întîrzierea recunoaşterii recidivelor sau a complicaţiilor. Ca atare, la contraindicaţiile lor generale (glaucom, adenom de prostată etc.) se adaugă stenoza pilorică, hemoragiile gastroduodenale şi perforaţia iminentă.

Pentru acţiunea lor de frînare a secreţiei şi de sincronizare a contracţiilor gastrice şi duodenale, deci de favorizare a evacuării stomacului, mai sînt recomandate noi ganglioplegice (1), (16), (32).

Experimentarea în ulcerul „de constrîngere" al animalelor (12) şi practica clinică au încetăţenit folosirea, pe scară din ce în ce mai largă, a neurolepticelor (26) : Benactizină (50), imipramină (38), izopropamidă (35), clordiazopoxid (9), tioproperazină şi perfenazină, care au şi acţiune antiemetizantă etc.

Un loc aparte îl ocupă clorbenzoxamina, căreia Demeersman (11) şi Kanoni (25) îi atribuie o acţiune prefrontală, substituind-o operaţiei Cattan-Boucaille. În cazurile în care a fost folosit în Institutul de medicină internă, acest medicament nu a produs ameliorări radiologice şi nu a prevenit recidiva.

Cu titlu deocamdată de curiozitate, mai amintim succesele pe care Lévy, Velley şi Borgida (33) le-ar fi obţinut în ulcerul „de constrîngere" experimental şi în puseuri ale bolii ulceroase umane prin injecţii de mitocondrii şi microzomi de hipotalamus

Hormonoterapia

Cum am arătat la început, se susţine actualmente că, după ce elaborează gastrină în prezenţa excitanţilor protidici alimentari, mucoasa antrală mai produce un hormon inhibosecretor atunci cînd pH-ul conţinutului gastric a coborît sub un nivel critic. Izolarea şi purificarea acestui nou hormon (denumit deocamdată chalonă) ar putea îmbogăţi, pe viitor, arsenalul antacidelor.

Frînarea terapeutică a secreţiei clorhidropeptice prin enterogastronă şi urogastronă (care nu par a fi identice) este încă recomandată, dar fără prea mare entuziasm. Cît despre extractele de mucoasă gastroduodenală, partizanii lor le atribuie nu numai proprietăţile enterogastronei, ci şi pe aceea de stimulare a unei mucoproteaze care ar inactiva pepsina (39).

De asemenea, secretina, pe lîngă stimularea secreţiei pancreatice externe cu alcalinizare consecutivă a duodenului, mai acţionează trecător şi ca frînă a secreţiei gastrice acide (13).

Pancreozimina a fost invocată (8) în sprijinul patogeniei pancreatice a unor ulcere, dar fără dovezi.

Pentru combaterea stazei antrale şi a excesului consecutiv de gastrină, Varay (55) injectează un coleretic de sinteză, care ar stimula golirea stomacului, prin accelerarea peristaltismului jejunal şi, poate, prin intermediul receptorilor duodenali.

Scanned with OKEN Scanner

Consecinţe terapeutice importante decurg din activitatea pancreasului endocrin. Încă din 1951, Peth (citat de 49) atrăgea atenţia că deturnarea experimentală completă a secreţiei pancreatice externe duce, frecvent, la ulcer duodenal, dar că pancreatectomia totală, deşi se soldează cu aceeaşi lipsă a sucului pancreatic alcalin, este rareori ulcerigenă. Insulina acţionează, precum se ştie, în principal asupra secreţiei vagale prin intermediul hipoglicemiei pe care o provoacă. La ulceroşi, V. Nicolaescu (37) găseşte o sensibilitate crescută la insulină, pe care atropinizarea n-o influenţează, atribuind-o centrilor nervoşi superiori. Raritatea bolii ulceroase la diabetici a fost pusă în legătură şi cu atingerea degenerativă a vagilor, iar sindromul Zollinger-Ellison este atribuit vagotoninei, calicreinei şi, mai ales, unei similigastrine (absentă în pancreasul normal) (4). Folosirea antagonică a glucagonului, care reduce secreţia gastrică, sau a inhibitorilor de calicreină-tripsină de tipul Trasylolului (8) nu s-a impus în terapeutică, dar vindecarea de ulcere recidivate după rezecţie gastrică sau duodeno-jejunale primare cu puternică hipersecreţie gastrică nocturnă, în urma ablaţiei unor tumori pancreatice insulare, merită a fi reţinută. Aceasta, cu atît mai mult, cu cît frecvenţa pancreatitelor cronice în boala ulceroasă necomplicată a fost de curînd reafirmată, pe baza unui bogat material operator şi necropsic (8).

La datele existente asupra unor ulcere remise după ablaţia de adenoame paratiroidiene, se adaugă altele mai noi asupra modificării, la unii ulceroşi, a metabolismului fosforic, sugerînd hiperparatireoza (52). Întrucît însă sensul şi modul acţiunii asupra secreţiei gastrice a parathormonului nu sînt perfect elucidate, lipseşte şi corolarul terapeutic.

Aclorhidria este frecventă la addisonieni, hipersecreţia gastrică din sindromul Cushing se normalizează după operaţie, însă datele asupra funcţiunii suprarenalelor la ulceroşi sînt contradictorii, iar perspectiva folosirii la aceştia a adrenostaticelor moderne este cu totul neclară.

Acelaşi lucru se poate spune despre antitiroidiene, cu atît mai mult cu cît există dovezi clinice şi experimentale că tiroida ar modera secreţia stomacului (52).

Încercarea de reabilitare a tratamentului cu estrogeni al bolii ulceroase în general, prin folosirea stilbestrolului, nu ne pare ca fiind destul de convingătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia umorală

O serie de observaţii clinice au readus în discuţie problema patogeniei şi a terapiei umorale a bolii ulceroase. Amintim, în primul rînd, constatarea, mai ales necropsică, a frecvenţei crescute a ulcerului la mari altitudini (15) şi în pneumopatii cronice (23) (30), fără ca totuşi să se poată stabili o corelaţie cu gradul anoxiei sau al hipercapniei. Apoi, relevăm incidenţa crescută a hiperaciditătii gastrice, pe care numeroşi autori au stabilit-o la cirotici, mai ales după anastomoze portocave (27). Întrucît gastrina nu este normal inactivată de ficat, se presupune că insuficienţa hepatică permite trecerea din intestin în circulaţia generală a histaminei şi a altor substanţe secretagoge gastrice de origine alimentară. Pericolul devine mai mare în urma instituirii şunturilor portocave terapeutice şi se preconizează chiar efectuarea concomitentă a vagotomiei sau (şi) gastroenterostomiei profilactice.

Pe de altă parte, sînt în curs cercetări, cu consecinţe terapeutice încă greu previzibile, asupra rolului pe care mastocitele l-ar putea avea în secreţia acidului clorhidric şi a mucusului din stomac, prin conţinutul lor bogat în histamină, serotonină, heparină, acid hialuronic (29) (48). Deocamdată ne mărginim, în tratamentul bolii ulceroase, la folosirea sporadică a antihistaminicelor de sinteză sau la încercări timide de seroterapie (bazate pe creşterea puterii histaminopexice a serului la ulceroşi, în faza de cicatrizare) (10).

Tratamentul chirurgical

Dificultatea de a pune stomacul la adăpost de autodigestie prin tratament medical a dus, încă la de sfîrşitul secolului trecut, la încercări de chirurgie funcţională în ulcerul gastric şi duodenal. O mare răspîndire a luat rezecţia largă, care înlătură antrul piloric, în care se elaborează gastrina, şi o parte din corpul stomacului în ale cărui glande se află celulele parietale (studii necropsice recente au arătat că numărul lor mediu este de 0,98 bilioane la normali şi de 1,8 bilioane la ulceroşii duodenali).

Destul de mult folosită în ultimii 20 de ani a fost şi vagotomia, mai ales asociată rezecţiei gastrice sau în ulcerul recidivat după rezecţie. La menţinerea ei în actualitate a contribuit şi demonstrarea existenţei unei componente vagale în faza hormonală antrală a secreţiei gastrice (4). Alte date experimentale mai noi repun însă în discuţie legitimitatea acestei

Scanned with OKEN Scanner

intervenţii. Astfel, *stress*-ul emoţional s-a dovedit a fi vehiculat pe cale nu numai vagală, ci şi hipofizosuprarenală. Pe de altă parte, vagul pare să constituie calea eferentă a reflexului antiacid, de autoreglare antrală, pe care l-am menţionat mai sus. În plus, el ar vehicula, în urma distensiei stomacului, stimuli excitanţi pentru secreţia alcalină a pancreasului (4). În sfîrşit, vagul ar favoriza producţia unor mucoproteine de protecţie şi a factorului antianemic intrinsec. Urmărind 211 ulceroşi, timp de 4—10 ani după operaţie, Hamilton (citat de 52) a constatat aceeaşi incidenţă a sindromului *dumping* după gastrectomie subtotală şi după vagotomie, iar recidiva ulcerului în 8, respectiv 12%.

Printre criticile care se aduc vagotomiei sînt şi unele contradictorii. Astfel, Berry (4), de pildă, o consideră iluzorie, pentru că actualele procedee operatorii nu pot asigura suprimarea tuturor celor 30 000 de fibre ale nervului şi, cu atît mai puţin, preîntîmpinarea „înmuguririi" unora dintre fibrele rămase. Burge (citat de 52), dimpotrivă, socoteşte că cruţarea unei părţi din inervaţia vagală subdiafragmatică este necesară pentru evitarea diareei postoperatorii. Respectînd diviziunile hepatice şi celiace ale vagului, el a redus tulburările intestinale de la 26 la 12%.

De altfel, Sulman şi Kirsner (52) au impresia că divergenţa unora din rezultatele publicate nu ţine numai de metoda chirurgicală folosită, ci şi de competenţa celor care o aplică sau care fac observaţia clinică postoperatorie. Din literatura recentă se pot, totuşi, desprinde unele tendinţe ale chirurgiei de protecţie gastroduodenală:

1. Menţinerea rezecţiei largi în ulcerul gastric.
2. Limitarea rezecţiilor în ulcerul duodenal şi asocierea vagotomiei selective, dacă secreţia bazală este mult crescută sau dacă ulcerul a recidivat după o rezecţie anterioară.
3. Reabilitatea gastroenterostomiei simple, efectuată juxtapiloric, ca primă operaţie de încercare, în cazuri de ulcer duodenal cu secreţie redusă (51).
4. Extremă cumpătare în punerea indicaţiei chirurgicale la ulceroşi şi obligativitatea tratamentului medical complex după operaţie.

Agenţii fizicii

Precum se ştie, Wangensteen (citat de 46) a creat metoda răcirii stomacului la 5—10°, timp de 1—2 zile, prin sondă Blakemore, în tratamentul hemoragiilor esofagiene şi gastroduodenale masive. Hipotermia locală reduce temporar irigaţia

sanguină a peretelui gastric şi secreţia sa clorhidropeptică. După oprirea hemoragiei şi reîncălzire, fluxul secretor revine însă mai abundent. Dacă alcoolul etilic care circulă (45—60 de minute) prin balonaşul intragastric al sondei are o temperatură de —12°, secreţia gastrică se menţine redusă timp de 3—6 luni. Cîinilor supuşi unei astfel de refrigerări experimentale nu li se mai poate produce, timp de circa 35 de săptămîni, ulcer prin injecţii de histamină sau prin transplantarea antrului. În 360 de cazuri de ulcer duodenal cu dureri rebele, hemoragii şi perforaţii acoperite în antecedente, cu secreţie nocturnă de 800 ml suc gastric şi de peste 25 mEq debit clorhidric, Wangensteen a obţinut, după 1—4 refrigerări spaţiate, remisiune subiectivă, corijarea hipersecreţiei şi chiar vindecarea ulcerului. Bernay (3) citează rezultate bune şi în esofagita stenozantă sau în ulcerul recidivat, anastomotic, după rezecţie gastrică. Gastroscopii şi gastrobiopsii după refrigerare au arătat leziuni minimale. Mucoasa gastrică a cîinelui a suportat chiar temperaturi de —25°, prezentînd necroză incipientă la —30° şi totală la —60°. Unele din leziunile constatate după refrigerare ar putea constitui, într-adevăr, substratul unei acţiuni de protecţie împotriva autodigestiei clorhidropeptice a stomacului şi duodenului, de exemplu vacuolizările din celulele parietale. Altele sînt de semnificaţie incertă : microtrombi în vasele submucoasei, degenerescenţe ale ramurilor subseroase vagale şi ale plexului Auerbach. În sfîrşit, alte leziuni, ale celulelor mucoase, ar putea contracara acţiunea proteguitoare menţionată. De altfel, au fost semnalate rare cazuri de hemoragie şi de acutizare a ulcerului după refrigerare. De aceea, în boala ulceroasă cu sîngerare actuală, se recomandă cel mult răcirea stomacului. Refrigerarea mai este contraindicată în ulcerul cu stenoză pilorică, chiar incipientă, şi în cel suspect de malignitate (sau de malignizare).

Pentru aprecierea exactă a utilităţii terapeutice şi a inocuităţii refrigerării gastrice, sînt necesare observaţii mai numeroase şi mai îndelungate, dat fiind tendinţa ulcerului la vindecare spontană şi la recidive periodice.

S-au recomandat recent, dar nu şi-au făcut proba timpului, şi alte proceduri de terapie prin agenţi fizici (31) : radioterapia gastrică, în cazuri cu indicaţii chirurgicale locale şi contraindicaţii chirurgicale de ordin general, radioterapia encefalică, iradierea plexului solar cu lampă de cuarţ, somnoterapia electrică.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Anohina L. I. — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1963, nr. 2, p. 40.
2. Bäckman H. — *Gastroenterologia* (*Basel*), 1961, vol. 94, nr. 1, p. 11.
3. Bernay P. — *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1963, vol. 52, nr. 10, p. 989.
4. Berry M. — *Amer. J. Gastroent.*, 1963, vol. 40, nr. 3, p. 223.
5. Bolt R. J., Hirschowitz B. I., Pollard H. M. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1960, vol. 5, nr. 2, p. 135.
6. Bonfils S., Dubrasquet M., Lambling A. — *Gastroenterologia* (*Basel*), 1962, vol. 98, nr. 4, p. 217.
7. Bonfils S., Lambling A. — *Thérapie*, 1960, vol. 15, nr. 4, p. 612.
8. Borsetti P. C., Marconi R. — *Gastroenterologia* (*Basel*), 1961, vol. 96, nr. 5, p. 332.
9. Brown Ch. — *Amer. J. Gastroent.*, 1961, vol. 35, nr. 1, p. 30.
10. Carvaillo R. — *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 1, p. 221
11. Demeersman J. — *Acta gastro-ent. belg.*, 1959, vol. 22, nr. 9—10.
12. Dragomir N., Mihăilescu M. — *Fiziol. norm. și pat.*, 1960, nr. 2, p. 111.
13. Dragstedt L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 99, p. 190.
14. Duncan D. A., Fleeson W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, vol. 170, p. 1 661.
15. Garrido-Klinge G. — *Gastroenterology*, 1959, vol. 37, nr. 4, p. 390.
16. Grigorev P. S. — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1963, nr. 3, p. 143.
17. Grossman M. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1961, vol. 6, nr. 1.
18. Henlly F. — *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1959, vol. 48, nr. 6, p. 646.
19. Hennes A., Sevelius H., Lewellyn T., Joel W., Woods A., Wolf St. — *Arch. Path.* 1962, vol. 37, nr. 4, p. 281.
20. Hillemand P. — Le traitement des ulcères gastro-duodénaux et de leurs complications, Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1962.
21. Hollander F. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 99, p. 4.
22. Houck J. C., Bhayana J., Lee T. — *Gastroenterology*, 1960, vol. 39, nr. 2, p. 196.
23. Jelea A., Șuțeanu S., Ilie E., Gavrilă F. — *Med. internă* (*Buc.*), 1963, nr. 12, p. 5 515.
24. Jerzy-Glass G. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1961, vol. 6, nr. 12, p. 1 131.
25. Kanoni F. — *Presse méd.*, 1959, vol. 67, nr. 12, p. 2 341.
26. Karapetian G. N., Kovaleva N. V. — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1963, nr. 2, p. 43.
27. Kohatsu S., Gwaltney J. A., Nagano K., Dragstedt L. R. — *Gastroenterology*, 1960, vol. 38, nr. 2, p. 287.
28. Kosciug R. K. — *Tr. Kișinevsk. med. Inst.*, 1956, vol. 5, p. 329.
29. Kraft S., Kirsner J. — *Gastroenterology*, 1960, vol. 39, nr. 6, p. 764.
30. Kramer Ph., Markarian B. — *Gastroenterology*, 1960, vol. 38, nr. 3, p. 295.
31. Kutnev A. F. — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1959, vol. 37, nr. 9, p. 138.
32. Lambling A. — *J. appl. Physiol.*, 1962, vol. 17, p. 299.
33. Levy M., Velley C., Borgida J. — *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1960, vol. 49, nr. 10, p. 1 301.
34. Lin T. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 99, p. 30.
35. Lichstein J. — *Amer. J. Gastroent.*, 1960, vol. 33, nr. 2, p. 178.
36. Mărcuș N. — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 1963, vol. 4, nr. 2, p. 255.
37. Nicolaescu V. — *Med. interna* (*Buc.*), 1956, nr. 4, p. 1 104.
38. Povalieva A. T. — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1959, vol. 37, p. 59.
39. Pelikán V., Placer Z. — L'Exploration de la sécrétion gastrique, Státní Pedagogické Nakladatelstvi, Praha, 1959.
40. Piper D. W., Raine J. M. — *Lancet*, 1959, nr. 4, p. 696.
41. Rabinovici P. D., Kublanov L. A. — *Ter Arh.*, 1963, nr. 3, p. 12.
42. Radbilo S., Valeeva F. R., — *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1963, nr. 2, p. 19.

Scanned with OKEN Scanner

43. Rider J. A., Paletti E. - - *Amer. J. dig. Dis.*, 1959, vol. 4, nr. 10, p. 826.
44. Riss S. M., Riss E. S. -- *Ter. Arh.*, 1963, nr. 3, p. 3.
45. Rodewyk L., Surmann Th. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, nr. 88, p. 1 689.
46. Salmon P. A. — *Vestn. Hir.*, 1960, nr. 8, p. 84.
47. Săvulescu V., Nicolaescu V., Iliescu M., Petrescu R. — *Med. interna (Buc.)*, 1960, nr. 8, p. 1 169.
48. Schmid E., Seng I., Henning N., Heinkel K. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1960, vol. 93, nr. 4, p. 235.
49. Shay H. — *Amer, J. dig. Dis.*, 1961, vol. 6, nr. 1.
50. Skála I., Lamacová V. — *Čs. Gastroent. Výž.*, 1963, vol. 17, nr. 5, p. 271.
51. Stephenson R. — *Amer. J. Gastroent.*, 1963, vol. 40, nr. 3.
52. Sulman D., Kirsner J. — *Gastroenterology*, 1963, vol. 44, nr. 5, p. 664.
53. Sun D. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, vol. 99, p. 104.
54. Uvnas B., Emas S. — *Gastroenterology*, 1961, vol. 40, nr. 5, p. 644.
55. Varay A. — *Presse méd.*, 1962, nr. 29, p. 1 434.

Scanned with OKEN Scanner

CONCEPȚII ȘI METODE ACTUALE ÎN TERAPIA SINDROAMELOR DE INSUFICIENȚĂ MEDULOPOIETICĂ

Dr. ȘT. BERCEANU

Ca și în alte capitole de terapie modernă, în terapia actuală a bolilor și sindroamelor condiționate de insuficiența mielopoiezei există unele date noi determinate, mai mult sau mai puțin, de progresul realizat în etiologia, patogenia și fiziopatologia acestor tulburări. Progresul acesta a făcut posibilă o înțelegere mai cuprinzătoare a sindroamelor și o clasare a lor, bazată pe alterarea unor mecanisme de funcționare a măduvei osoase care nu se cunoșteau în perioada în care s-au făcut primele clasificări.

Erlich, în 1888, și mai tîrziu Frank, în 1915, au propus primele clasificări clinice-hematologice ale formelor de aplazie medulară, denumită de primul anemie aplastică, iar de cel de-al doilea, aleuchie hemoragică. În aceste interpretări clasice, sindromul descris este determinat de distrugerea celulelor hematopoietice din măduva osoasă, care rămîne populată numai de celule reticulare nediferențiate și de unele aglomerări de celule de reacție inflamatoare : limfocite, plasmocite, mastocite, histiocite și, adesea, eozinofile. În orice tratat recent de hematologie se poate vedea numărul mare de interpretări și denumiri care s-au dat sindroamelor condiționate de aplazia medulară, unele apărînd ca primitive, iar altele, ca secundare. Între anii 1920 și 1940, așa cum arată Mallarmé (45), studiul sistematic al hematopoiezei prin medulopuncție a dus la concluzia că foarte multe din formele considerate primitive erau determinate de mici metastaze carcinomatoase sau erau pancitopenii prin leucoze acute aleucemice.

Concepția clasică de aplazie medulară s-a schimbat în ultimul timp, mai ales în ce privește trecerea de la o interpretare patogenică, pe baze morfologice, la una pe baze funcționale. În definiția actuală, termenul clasic de aplazie, echivalent cu dispariția celularității măduvei, nu mai corespunde sferei largi în care sînt cuprinse toate sindroamele determinate de insuficiența de regenerare a sîngelui. Termenul cel mai cuprinzător ni se pare acela de insuficiență medulară (medulopoietică), diferite mecanisme și modificări morfofuncționale ale aparatului hematopoietic determinînd grade variate de citopenie sanguină periferică, totală sau parțială. Într-o recentă punere la punct, Movitt și colab. (51) arată că concepția s-a lărgit prin introducerea noțiunii de „insuficiență relativă" ; aceasta ar

Scanned with OKEN Scanner

cuprinde toate stările în care sistemul hematopoietic nu reuşeşte să sporească producerea de elemente noi, atît cît este necesar pentru un răspuns normal. În această înţelegere largă (50, 49) îşi găsesc loc toate decompensările hematopoietice legate de alterarea anatomică, cu scăderea numărului de celule tinere regeneratoare, precursoare ale celulelor sanguine mature sau legate de alterarea proceselor funcţionale prin care aceste celule proliferează, se diferenţiază şi se maturează.

Trebuie adăugate, de asemenea, acele forme de insuficienţă medulară, determinată de alterările fenomenelor de diferenţiere, la o vîrstă celulară foarte precoce: capacitatea polimorfă a celulelor reticulare primitive din mezenchimul medular de a se transforma spre linia hematopoietică sau spre linia celulelor mezenchimale specializate ale stromei medulare, şi anume: fibroblaşti, osteoblaşti sau poate mastociţi (65). Formele cronice de insuficienţă medulopoietică din osteomielosclerozâ, din osteopetrozâ au la bază acest mecanism. Tot legate de deviaţia procesului de diferenţiere a celulelor reticulare sînt insuficienţele medulare prin mielită scleroasă inflamator-alergică, descrisă de Rohr, în care măduva hematopoietică este înlocuită, treptat, prin extensia focarelor granulomatoase alergice.

Clasificările şi denumirile date fiecărei forme sînt foarte numeroase şi apar mereu altele noi. În tratatele curente de hematologie sînt prezentate clasificări sub diferite puncte de vedere, însă clinic, hematologic şi etiologic ele au multe asemănări. Una din cele mai complete sub aspect etiologic este aceea a lui Wintrobe, prezentată în ultima ediţie a cărţii sale (70). Clasificări clar prezentate şi foarte frumos schematizate se găsesc în tratatul italian de medicină internă apărut sub redacţia lui Introzzi (31). În ultimii 4—5 ani, în numeroase simpozioane şi dări de seamă, s-au luat în discuţie problemele de patogenie şi de etiologie a insuficienţelor medulare şi metodele terapeutice actuale legate de acestea.

FORMELE CLINICE, HEMATOLOGICE ŞI ETIOPATOGENICE DE INSUFICIENŢĂ MEDULOPOIETICA

Avînd ca obiectiv o prezentare cît mai biologică a metodelor actuale de terapie, nu vom aborda clasificările din cărţi şi reviste şi nu vom prezenta nici una proprie. Vom expune însă formele clasice de insuficienţă medulară pe care le întîlnim în clinică şi în cadrul lor vom face despărţămintele, după cunoştinţele mai mult sau mai puţin avansate ale etiologiei şi patogeniei lor. Pentru o terapie legată cît mai strîns de mecanismul tulburărilor, vom individualiza formele speciale descrise mai recent, căutînd să arătăm posibilităţile actuale de a le corecta substratul patogenic.

Dificultatea cea mai mare constă în folosirea unei nomenclaturi care să corespundă, în prezent, noţiunii cu sferă cuprinzătoare de insuficienţă medulară şi tuturor formelor pe care le cuprinde. Trebuie să se ţină seama de faptul că orice sindrom de insuficienţă medulopoietică evoluează cu un grad variabil de citopenie sanguină periferică, totală sau parţială, determinată de o tulburare a uneia sau mai multor fracţiuni ale medulopoiezei, însoţită sau nu de o alterare a numărului elementelor celulare medulare. Toate aceste tulburări se manifestă clinic, sub formă acută sau cronică. Din punct de vedere etiologic, ele pot să aibă o cauză binecunoscută, sau numai o cauză bănuită, sau, cel mai frecvent, pot să nu aibă nici o cauză determinantă cunoscută. Poate că este mai bine să folosim termenul larg de mielopatie cu citopenie, pentru a evita termenul de insuficienţă medulopoietică, în care pot intra şi leucozele, precum şi anemia de tip Biermer. Este adevărat că acestea sînt condiţionate şi ele de alterările metaplazice ale medulopoiezei, fiind, din acest punct de vedere, tot mielopatii. Ţinînd seamă de caracterul aplastic, hipo- sau hiperplastic al măduvei, se pot delimita forme din acest punct de vedere. Considerăm necesară această delimitare, întrucît formele aplastice, dezertice, par să aibă un tablou clinic şi hematologic particular şi o evoluţie deosebit de malignă. Din punctul de vedere al extensiei procesului patologic medular, func-

Scanned with OKEN Scanner

ţional şi morfologic, mielopatia poate să afecteze toate seriile sanguine, ca în cazul aplaziei medulare totale — panmieloftiziei —, numai una sau două serii hematopoietice. Pot exista astfel : aplazia sau hipoplazia pură a seriei roşii, aşa-numita eritroblastopenie sau anemia refractară pură, aplazia seriei mieloice — agranulocitoza — şi chiar aplazia pură a seriei megacariotrombocitopoietice, în general, de natură toxică secundară.

Distincţia dintre formele aplastice şi formele funcţionale cu măduvă normală sau chiar hiperplastică se va face cu mare prudenţă. O singură puncţie medulară nu poate hotărî dacă un sindrom citopenic este determinat de o insuficienţă funcţională sau de una anatomică. Sînt necesare puncţii în mai multe zone osoase, pentru a se explora, cît mai mult, aspectul aplastic, hipo- sau hiperplastic al măduvei. Biopsia osoasă este cea mai indicată în unele cazuri. Explorarea actuală cea mai completă a medulopoiezei este însă aceea prin încorporare de Fe^{59}, care se va face prin metoda urmăririi sale în toate oasele, recomandată de Pollycove (58). Această autoradiografiere a întregului schelet poate preciza insulele restante de hematopoieză activă care folosesc Fe şi care, altfel, ar fi fost trecute cu vederea. Ţinînd seama de toate acestea, tabloul, mai mult sau mai puţin complet, al formelor actuale de insuficienţă medulopoietică ar fi următorul :

Din punct de vedere clinic :

— forme acute ;
— forme cronice ;
— forme subacute ;
— forme subcronice.

Din punct de vedere hematologic, fiecare din acestea pot fi :
— citopenii cu măduvă aplastică ;
— citopenii cu măduvă hipoplastică ;
— citopenii cu măduvă normoplastică ;
— citopenii cu măduvă hiperplastică.

Atît periferic, cît şi medular, alterarea hematologică poate să afecteze toate seriile (pancitopenie), una singură sau două serii (mono- şi bicitopenie). Pot exista astfel : aplazie medulară totală cu pancitopenie ; eritroblastopenie cu anemie ; sindroame de agranulocitoză cu leucopenie şi sindroame de trombocitopenie prin alterarea megacariopoiezei, asociată sau nu cu alterarea celorlalte serii.

Explorarea morfologică sanguină complexă pune în evidenţă formele mai rare de mielopatii prin procesele de scleroză sau de osificare a stromei medulare, cu reacţii variate de la o zonă la alta : osteomielosclerozăcu focare de panmieloză, sau cu focare de hipo- şi aplazie medulară (4).

Din punct de vedere etiologic, indiferent de forma clinică şi hematologică mielopatiile sînt *secundare* şi *primitive* (idiopatice). Între acestea există cîteva forme congenitale, ca anemia de tip Fanconi şi cea de tip Diamond-Blackfan, precum şi agranulocitoza periodică.

Formele secundare au devenit mai frecvente în ultimii ani atît prin posibilităţile de depistare a cauzelor, cît şi prin înmulţirea reală a cazurilor determinate de substanţe mielotoxice folosite în industrie şi, mai ales, în terapie. Cazurile de mielopatii prin cloramfenicol constituie un tip special, al cărui mecanism patogenic celular este în studiu (14). Din punct de vedere terapeutic, distincţia între formele secundare şi cele primitive rămîne foarte preţioasă. Trebuie precizat, însă, că în cadrul formelor primitive se disting cazuri, probabil, secundare dereglării anumitor factori cunoscuţi care intervin în mecanismul hematopoietic. Acestea pot fi socotite deci *forme secundare cu o patogenie cunoscută*, care justifică o terapie patogenică. Astfel ar fi formele secundare prin hipersplenism, cele prin mecanism autoimun, cele care se dezvoltă în cadrul unor endocrinopatii, în cadrul tumorilor de timus etc. La terapia individualizată pe formele patogenice, vom arăta ceea ce poate să fie folosit din caracterul secundar al acestora. Nu orice antecedent de

Scanned with OKEN Scanner

folosire a anumitor medicamente sau orice expunere la iradiaţii de scurtă durată şi de mică intensitate poate să constituie un factor etiologic de mieloplatie. În orice caz factorii etiologici descrişi pînă în prezent sînt foarte numeroşi, aşa cum arată tabelul alăturat, modificat după Wintrobe (70).

Tabelul I

Formele secundare de insuficienţă medulopoietică în funcţie de factorii etiologici
(modificat după Wintrobe, 1962)

A. *Forme secundare prin factorii etiologici care interferează cu mecanismul biochimic al diviziunii celulare* :

1. Radiaţii ionizante (raze Röentgen, substanţe radioactive)
2. Alchilanţi derivaţi din azot-iperită sau TEM
3. Substanţe cariolitice tip Mileran sau Uretan
4. Derivaţi de benzen
5. Substanţe antimetabolice (tip purinetol) sau antifolice (tip aminopterină)

B. *Forme mai rare produse prin acţiune toxică directă sau printr-un mecanism alergic de către următoarele substanţe* :

1. Forme rare:

a) Prin substanţe antimicrobiene { cloramfenicol / arsenobenzoli
b) Prin substanţe anticonvulsivante (Mesantoina)
c) Prin substanţe antitiroidiene
d) Prin substanţe antihistaminice
e) Alte substanţe { preparate de aur / trinitrotoluen

2. Forme foarte rare:

— Săruri anorganice de arsenic
— Streptomicină
— Sulfonamide
— Oxitetraciclină
— Clortetraciclină
— Tapazol
— Piribenzamină
— Clorofenotan
— Quinacrine (atebrină)
— Dinitrofenol
— Fenilbutazon
— Clorpromazină şi promazină
— Coloranţi pentru păr
— Meprobamat
— Bismut
— Mercur
— Argint coloidal
— Tetraclorură de carbon

A delimita mecanismul anumitor forme de insuficienţă medulară înseamnă a arăta mecanismul prin care un anumit factor etiologic, exogen sau endogen, dereglează controlul homeostatic normal, prin care funcţiile măduvei osoase asigură echilibrul hematopoietic.

Scanned with OKEN Scanner

Clasic, se ştie că hematopoieza este condiţionată de structura normală a organului efector — stroma şi parenchimul medulopoietic — şi de următoarele funcţii importante : 1) diviziunea celulară prin cariokineză ; 2) diferenţierea seriilor hematopoietice, plecînd de la celula de origine, nediferenţiată ; 3) maturaţia elementelor în etape succesive pentru fiecare serie, în cadrul mitozelor heteroplastice şi în perioadele intermitotice ; 4) descărcarea — citodiabeza — elementelor mature.

Toate funcţiile se desfăşoară sub influenţa controlului homeostatic general, care menţine un echilibru între sistemele citolitice şi distributive periferice şi între sistemul regenerator central. Raportîndu-ne însă la felul în care un factor etiologic poate deregla una sau mai multe funcţii pentru a determina o anumită formă de insuficienţă medulopoietică, trebuie să mărturisim că aceasta este aproape tot atît de dificil de precizat, ca şi acum 25—30 de ani. Cu toate imensele acumulări de date experimentale şi clinice, nu ştim în ce măsură controlul central al hematopoiezei se exercită direct asupra organelor hematopoietice prin intermediul terminaţiilor nervoase, aşa cum au susţinut mai ales fiziologii sovietici, sau se exercită printr-un releu neuroendocrin, în care rolul hormonilor ar fi precumpănitor. Cercetări mai noi caută să pună în evidenţă influenţa timusului în diferenţierea organelor hematopoietice şi, în special, în reticulolimfopoieza din cursul vieţii embrionare (12), dar poate şi din viaţa postembrionară, cel puţin în copilărie. În afară de o patologie a imunităţii, ar exista deci o patologie a hematopoiezei, legată, mai mult sau mai puţin clar, de patologia timusului (18, 2).

Date noi de fiziologie arată existenţa unor factori umorali plasmatici reglatori ai hematopoiezei (28, 33, 43). S-a dovedit existenţa a doi factori plasmatici circulanţi, cu acţiune, structură şi proprietăţi fizico-chimice diferite : unul este termostabil, eterosolubil, cu efect asupra maturaţiei elementelor medulopoietice ; altul este termolabil, cu efect asupra proliferării. Deşi majoritatea cercetărilor arată că aceşti factori intervin numai în eritropoieză, este posibilă existenţa unor factori specifici pentru fiecare serie, aşa cum au arătat Linman şi Bethell (43, 44) şi unii cercetători japonezi (36) ; s-a separat un factor plasmatic cu acţiune asupra ţesutului mielopoietic, cu structură încă neprecizată, denumit „factor circulant al leucocitozei", „leucopoietină" sau „neutropoietină". Din extrasele medulare s-au izolat doi factori biochimici cu structură de eter-alcooli, foarte răspîndiţi în natură şi cu acţiune sigură asupra hematopoiezei : *selachyl*-alcoolul şi *batyl*-alcoolul (44). Diferenţa structurală dintre ei este mică, *batyl*-alcoolul ($C_{21}H_{44}O_3$) provenind din hidrogenarea *selachyl*-alcoolului ($C_{21}H_{42}O_3$) ; activitatea hematopoietică a primului ar fi comparabilă cu aceea a fracţiunii termostabile de eritropoietină plasmatică, fără a se cunoaşte relaţia dintre ele. Sandler (61) consideră că ar fi activi numai asupra eritropoiezei, însă cercetări mai recente (18, 20) arată că ar influenţa atît leuco- cît şi trombocitopoieza. Folosirea acestora în terapia hipoplaziei medulare a dat unele rezultate discutabile. Se presupune că toate aceste complexe funcţionale activează fiind declanşate de modificările periferice tisulare ale presiunii parţiale a oxigenului şi de acţiunea anumitor factori biologici, endogeni sau factori *stress*-anţi exogeni. S-a arătat existenţa unui mecanism de *feed-back* negativ sau pozitiv în reglarea leucopoiezei, în funcţie de regimul celular periferic. Mecanismul de *feed-back* a fost dedus din experimente variate şi ilustrat prin diferite scheme asupra hematopoiezei, mai ales de Osgood (54) şi Lajtha (38). Toate aceste mecanisme trebuie legate de mecanismul intim la nivel medular, în care celulele medulopoietice proliferează şi se diferenţiază.

Mecanismul celular de diviziune şi diferenţiere pe baza sistemului de informaţie, specific fiecărei linii celulare, a arătat rolul catalizator al materialelor care compun structurile sistemelor enzimatice şi a explicat patogenia legată de carenţa factorilor vitaminici din complexul B în anemiile megaloblastice. Raportarea la nivelul celulei a patologiei hematopoiezei şi a terapiei sale trebuie să se bazeze pe cunoştinţe tot atît de sigure, ca şi în cazul acestui grup de anemii. Prin schema alăturată încercăm să ilustrăm complexitatea factorilor care intră în reglarea he-

Scanned with OKEN Scanner

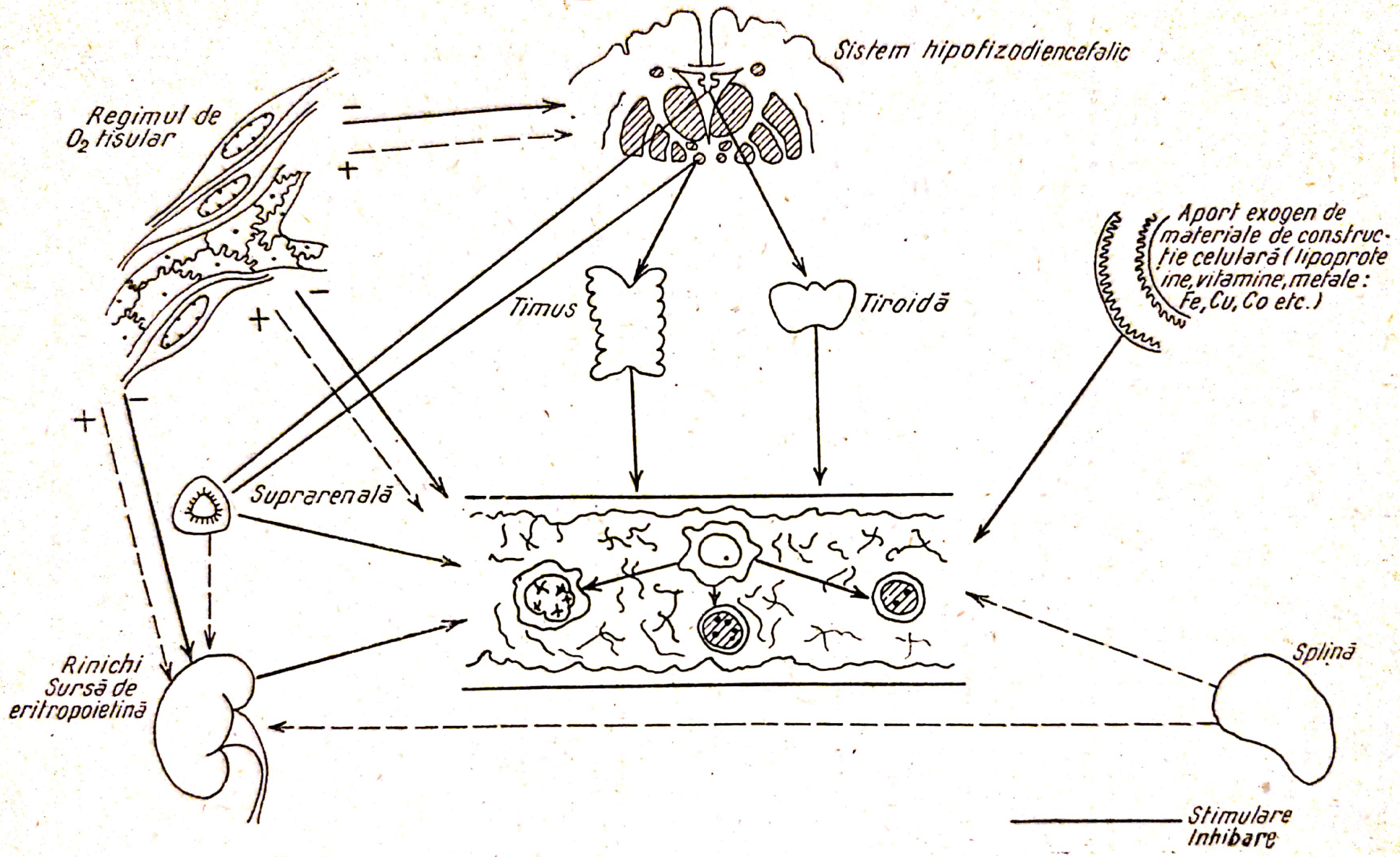


Fig. 1. — Schema sistemelor stimulatorii sau inhibitorii neurohormonale asupra funcțiilor medulare de diviziune, diferențiere și maturație celulară.

matopoiezei normale şi de care trebuie să se ţină seamă în terapia patogenică. Relaţia dintre sistemul plastic regenerator ADN — ARN şi sistemul proteine-enzime, în funcţie de factorii de mai sus, asigură viaţa normală a celulei, în cadrul controlului homeostatic al hematopoiezei.

Privind în ansamblu întregul mecanism al hematopoiezei, nu se poate spune în ce fel acţionează diferiţii factori etiologici cunoscuţi sau necunoscuţi pentru a tulbura acest mecanism şi a duce la formele de insuficienţă medulopoietică întîlnite în practică. Cunoştinţe mai avansate există asupra acţiunii la nivel celular a factorilor citostatici şi a factorilor iradianţi, în general, interferînd ca alchilanţi sinteza acizilor nucleici (22). Asupra mecanismului prin care lucrează alţi factori pentru a produce o insuficienţă medulopoietică, cunoştinţele sînt şi mai reduse (factori endocrini, hepatici, splenici, timici, imunologici etc.). Pentru formele secundare prin insuficienţă renală pare să fie dovedită insuficienţa de secreţie a eritropoietinei, la nivelul aparatului juxtaglomerular. Este greu de stabilit o relaţie între carenţa şi alterarea diverşilor factori meduloreglatori şi alterarea celulelor hematopoietice şi a funcţiilor lor. Lajtha (38) consideră că procesul de diviziune asimetrică a celulelor reticulare primitive, prin care ia naştere o celulă diferenţiată şi una reticulară, ar fi dereglat, în sensul că se produc numai diviziuni simetrice care fac să prolifereze lent numai celule reticulare, suprimînd apariţia formelor diferenţiate.

Ipoteza unui mecanism alergic a căutat să explice, încă de mult, anumite forme cu aspect primitiv sau secundar, în cadrul unor infecţii sau intoxicaţii. Agranulocitoza, ca şi purpura alergică şi aleuchia hemoragică au fost explicate printr-un şoc anafilactic intramedular care determină o aplazie totală sau parţială sau numai o oprire în maturaţia celulelor. Unele intoxicaţii cu medicamente (neosalvarsan, piramidon, sulfamide) pot să explice asemenea forme, în general reversibile. În ceea ce priveşte mecanismele autoalergice, natura lor este incomplet dovedită în panmieloftizii (25, 37). Am urmărit, în multe cazuri, prezenţa anticorpilor mielotoxici în serul bolnavilor cu aplazie medulară, însă nu i-am găsit prin nici una din tehnicile folosite (reacţia de hemaglutinare pasivă, reacţia de fixare a complementului).

Dacă explicarea patogenică generală a mecanismelor este dificilă în formele secundare şi primitive, nu mai puţin dificilă este explicarea tulburării hematologice la nivelul măduvei, prin care unele apar ca panmieloftizii cu pancitopenie, pe cînd altele afectează numai una sau două linii celulare. Poate că nu ar trebui făcută însă o diferenţiere patogenică aşa de mare din acest punct de vedere, întrucît se remarcă, foarte frecvent, trecerea dintr-o formă în alta; procesul pare să fie deci general, manifestîndu-se diferit, în funcţie de faza de evoluţie. Astfel, chiar în clasica intoxicaţie cu benzol există faze hiperplazice şi apoi faze aplazice. De asemenea, o formă acută aplazică pe toate seriile sau numai pe una poate să se remită şi să treacă într-o fază secundară normo- sau chiar hipoplazică, cu citopenie periferică totală sau parţială (45, 51). Se pare că, în prezent, cunoştinţele de etiopatogenie sînt încă destul de imprecise pentru a constitui bazele unei terapii ştiinţifice cu valoare practică pentru fiecare formă.

Necesitatea delimitării şi clasificării fiecărei forme se impune însă ca o primă condiţie şi nu trebuie să uităm responsabilitatea pe care o avem cînd clasificăm o formă ca primitivă şi aplastică. Trebuie făcute toate investigaţiile pentru a găsi cauza etiologică sau pentru a descoperi o altă boală de sînge manifestată prin citopenie. Astfel, Zuelzer (71), într-unul din simpozioanele amintite, recomandă să se cerceteze: 1) infecţiile cronice; 2) insuficienţa renală cronică; 3) procesele neoplazice, cu sau fără metastaze medulare; 4) bolile hematologice specifice manifestate cu citopenie ca; formele de leucemii aleucemice, anemiile hipercrome sau chiar cele hemolitice cu regenerare insuficientă. Ar mai fi de adăugat sindroamele hipoplazice sau aplazice prin intoxicaţii cronice latente, prin boli endocrine, afecţiuni ale timusului, stări alergice. Dată fiind gravitatea

Scanned with OKEN Scanner

sa particulară, mai ales la tineri (8), existența formei aplastice primitive se va proclama numai după explorarea completă, morfologică, în mai multe oase și, dacă se poate, prin autoradiografii ale scheletului, așa cum recomandă Movitt (51).

METODE ACTUALE, GENERALE ȘI SPECIALE, ÎN TERAPIA INSUFICIENȚEI MEDULOPOIETICE

Metodele terapeutice folosite în prezent se pot împărți în *metode generale*, aplicabile, cu unele adaptări, în toate formele de insuficiență medulopoietică, și *metode speciale*, pentru cazurile cu etiopatogenie și evoluție particulare. Unele sînt mai vechi, dar cu alte indicații decît altădată, iar altele sînt mai noi, efectul lor nefăcîndu-și încă proba timpului. Ca un principiu general, se vor avea în vedere metode de terapie curativă și profilactică în formele secundare, bazate pe o etiologie cunoscută. Alte metode au un caracter patogenic, iar altele — substitutiv și simptomatic, cum sînt: corticoterapia, vitaminoterapia, splenectomia etc.

Dintre metodele cu aplicație generală ne vom opri la cîteva, expunînd datele noi asupra limitelor indicațiilor lor:

— transfuziile de sînge;
— tratamentul antiinfecțios;
— vitaminoterapia și enzimoterapia; alți stimulatori medulari;
— hormonoterapia (corticoizi, ACTH, testosteron);
— splenectomia;
— transplantele de măduvă.

Transfuziile de sînge

Constituie metoda cea mai veche și poate cea mai utilă (32, 7), limitată însă din ce în ce mai mult, din cauza hemocromatozei care apare cu timpul și din cauza sensibilizărilor față de antigenele din subgrupele seriei roșii sau față de leucocite și trombocite. Efectul urmărit este cel de substituție a elementelor sanguine mature și, poate, un efect eritropoietic, prin aport de eritropoietină plasmatică. Efectul de substituție este complet, păstrîndu-se integritatea funcțională și morfologică a leucocitelor și trombocitelor, numai dacă se folosește sînge proaspăt recoltat și aplicat în vase și tuburi siliconate, prin care se împiedică efectul aglutinant de suprafață. Dacă indicația transfuziilor este absolută în formele acute, indiferent de condițiile etiopatogenice, pentru a corecta grava citopenie periferică în formele cronice ele se vor folosi numai în cazuri de mare necesitate. Trebuie părăsită ideia de a face

Scanned with OKEN Scanner

transfuzii în formele cronice, relativ compensate, pentru bănuitul lor efect medulopoietic, întrucît, în majoritatea cazurilor, eritropoietina este prezentă, dar nu este activă (16, 40). Sînt însă autori care au susţinut în ultimul timp efectul bun al transfuziilor mici, repetate, de sînge proaspăt (21). Revizuirea formelor de aplazie medulară, cu simptomatologie şi evoluţie agravantă de hemocromatoză (15), care apar după ani de zile de transfuzii repetate, justifică prudenţa pe care trebuie să o avem în indicarea transfuziilor în insuficienţa medulopoietică. În două cazuri personale, de hipoplazie medulară cronică, tratate ani de zile prin transfuzii, sfîrşitul letal a fost determinat de ciroza hepatică secundară hemocromatozei posttransfuzionale.

Contrar efectului stimulent, unii autori susţin chiar un efect inhibitor al transfuziilor asupra eritropoiezei şi sintezei de hemoglobină; este un efect de *feed-back* negativ, pe care îl are orice aport de masă celulară în periferie (67). În scăderi ale hemoglobinei sub 6 sau chiar 7 g%, chiar în fazele aparent compensate ale formelor cronice, transfuziile de sînge sînt necesare (51).

În formele acute de insuficienţă medulară totală, indicaţiile sînt absolute, deoarece se urmăreşte substituirea totală a masei sanguine, pînă la revenirea hematopoiezei. În formele secundare toxice s-a recomandat exanguinotransfuzia, care aici pare a avea cea mai bună indicaţie. Pregătirea şi aplicaţia sa tehnică trebuie făcute cu aparatură adecvată, într-un centru de specialitate. În aplazia medulară cu trombocitopenie accentuată, pe lîngă transfuziile cu sînge total, se recomandă administrarea de transfuzii de suspensii siliconate, concentrate de plachete sanguine, pînă la 2 — 3 000 000/mm^3.

Tratamentul antiinfecţios

Are un scop curativ etiologic în formele secundare, precum şi în complicaţiile infecţioase ale oricăror forme de aplazie medulară cu agranulocitoză. Se va face însă cu prudenţă, limitînd dozele, în funcţie de sensibilitatea germenilor şi în funcţie de toleranţa bolnavului. Se vor alege drogurile antimicrobiene, cu cea mai mică acţiune mielotoxică. Astfel, se va evita cloramfenicolul, din cauza toxicităţii sale, folosindu-se mai mult penicilina, steptomicina şi preparatele de tetraciclină. Trebuie avute însă în vedere sensibilizările la care expun acestea, cu posibilitatea agravării citopeniei, prin efectul lor alergizant asupra elementelor periferice sau chiar asupra măduvei. În

Scanned with OKEN Scanner

cazurile de citopenie acută şi mai ales cronică, cu pericolul apariţiei infecţiilor secundare prin granulopenie, s-a recomandat antibioterapia preventivă. Se pare, însă, că aceasta ar tulbura echilibrul biologic al florei saprofite şi ar putea declanşa ea însăşi stări septice grave cu germeni rezistenţi ca : infecţii ale aparatului respirator cu stafilococ, enterocolite acute, infecţii urinare etc. Aşadar, este mai bine să se folosească această antibioterapie numai atunci cînd există semne de infecţie şi mai ales cînd se foloseşte corticoterapia. În formele acute grave se recomandă, ca profilaxie a infecţiilor, o igienă deosebită, urmărindu-se limitarea oricărei contaminări dinafară ; în anumite centre speciale, bolnavii sînt ţinuţi în boxe special amenajate, cu aer lipsit de germeni (6). Möeschlin (48) consideră că punctul critic al granulopeniei este cifra în valoare absolută de 500 — 600, cînd este posibilă ecloziunea unei infecţii grave. La scăderi de 300 de granulocite, el recomandă terapia preventivă cu penicilină *per os* (2 x 1 tablete a 500 000 u.i.) şi 3 000 000 — 6 000 000 u.i., parenteral, precum şi 1—2 g streptomicină. Deoarece cauza cea mai frecventă a morţii pare să fie hemoragia şi nu septicemia, teama de aceasta din urmă nu va împiedica folosirea corticoterapiei cu efectele imediate antihemoragice.

Terapia cu cortizon şi ACTH

Astăzi este folosită pe scară cel puţin tot atît de largă, ca şi transfuzia şi terapia antiinfecţioasă. Prin faptul că a dat rezultate mai mult sau mai puţin constante în majoritatea formelor, folosirea sa are chiar mai multe indicaţii, deşi nu se ştie, în mod sigur, care este efectul farmacodinamic al corticoizilor asupra hematopoiezei. Sfera lor de acţiune este în orice caz foarte largă, exercitîndu-se atît asupra factorilor reglatori generali, cît şi asupra mecanismelor de diviziune, maturaţie şi diferenţiere celulară. În capitolul de hormonoterapie sînt discutate datele cunoscute referitoare la intervenţia corticoizilor în metabolismul endocelular. Folosirea corticoizilor în leucozele acute arată acţiunea evidentă asupra diferenţierii şi maturaţiei mielopoiezei şi eritropoizei, cît şi asupra proliferării. Administrarea lor în citopeniile disociate, ca în aplaziile megacariopoietice şi mielopoietice, a demonstrat acţiunea acestor hormoni de corectare a mielopoiezei. Ţinînd seama de datele clinice şi experimentale actuale, putem sintetiza astfel acţiunea terapeutică a corticoizilor în diferite forme de citopenie şi insuficienţă medulopoietică :

Scanned with OKEN Scanner

— acţiune antialergică şi inhibitoare a proceselor autoimune şi imune, în general, scăzînd producerea de anticorpi şi autoanticorpi;

— acţiune antiinflamator-alergică, diminuînd procesele reactive celulare din măduvă, splină , ganglioni, care, prin mai multe mecanisme, inhibează mielopoieza. Astfel se explică efectul lor în mielitele infecto-alergice, în citopeniile sclerogene, în reticulozele variate;

— acţiune limfocitolitică, cu efect inhibitor asupra clonurilor de limfocite care, profilerînd, devin purtătoare ale sensibilizării întîrziate sau, transformîndu-se în plasmocite, pot genera imunoglobuline cu acţiune autocitolitică;

— acţiune asupra efectelor reacţiilor antigen-anticorp care pot fi cauze de leziuni medulare, lize celulare sau inhibiţii funcţionale asupra regenerării;

— acţiune deprimantă asupra reacţiilor inflamatoare şi asupra reacţiilor antiinfecţioase, în general, făcînd să scadă starea de gravitate a acestora, însă deprimînd capacitatea reactivă şi favorizînd extensia locală şi generală a lor;

— acţiune reglatoare la nivel celular, influenţînd, prin mecanisme puţin cunoscute, diferenţierea şi maturaţia celulară, începînd chiar cu celula mezenchimală reticulară primitivă (26).

Din aceste acţiuni multiple se pot înţelege rezultatele bune obţinute prin terapia cu cortizon, precum şi insuccesele acesteia de la o formă la alta. În toate formele în care citopenia şi disfuncţia medulară sînt determinate de o cauză imunopatologică, corticoterapia va fi eficientă, putînd duce la vindecări complete. Aşa se explică efectul bun în formele prin alergie la medicamente sau alte substanţe chimice şi, de asemenea, eficienţa ei în stările infecto-alergice cu focare infecţioase şi cu granuloame sclerogene ale măduvei (60). În formele acute grave cu caracter idiopatic, rezultatele sînt, în general, mediocre şi greu de interpretat, întrucît, simultan, se fac şi alte tratamente. Este posibil ca în formele în care nu există o măduvă dezertă, insulele de hematopoieză să poată prolifera, graţie acţiunii corticoizilor, şi să refacă hematopoieza, obţinîndu-se remisiuni şi chiar vindecări. Experienţa proprie ne-a arătat numai remisiuni, unele, însă, de lungă durată. Bernard şi colab. (7) au tratat cu corticoizi 30 de cazuri de aplazie acută idiopatică la tineri; cu doze moderate, de 1 mg/kilocorp zilnic, au obţinut numai remisiuni clinice trecătoare în 9 cazuri, iar cu doze forte, de 1—3 mg/kilocorp, aceleaşi efecte trecătoare, în 2 cazuri. Aceşti autori consideră că

corticoizii nu ar avea nici un efect asupra diferenţierii celulelor reticulare primitive în aplazia medulară totală. Aceleaşi rezultate negative obţine şi Mallarmé (45) în 23 de cazuri. În formele cronice, indiferent dacă sînt idiopatice sau par legate de o anumită cauză etiologică sau de un anumit mecanism patogenic cunoscut (splenopatii, insuficienţe gonadice, insuficienţe hepatice etc.), şi în special în cele de cauze imune, eficacitatea corticoterapiei este unanim acceptată. Se pare că o condiţie a rezultatului bun este persistenţa de insule medulare cu capacitate proliferativă. La aceste păreri s-a ajuns încă acum 10 ani (simpozionul din 1957, publicat în *Blood*, vol. XII, nr. 2 şi 3) şi ele se menţin şi în prezent (70, 48, 31, 36, 51). Dozele recomandate sînt, în general, moderate, şi anume 1 mg prednisolon/kilocorp, pînă la obţinerea unei remisiuni clinice şi hematologice; se continuă cu doze de întreţinere, regresive, de 30 — 20 — 15 mg, zilnic; în caz de remisiuni complete, tratamentul se poate întrerupe după cîteva săptămîni; în general, o cură pentru realizarea unei remisiuni complete durează 2 — 3 luni. Există cazuri în care efectul corticotropinei, în doze de 50 — 80u./zi, este mai bun decît acela al corticoizilor. În formele autoimune se obţin aproape întotdeauna remisiuni; dacă survin recidive se recurge la splenectomie, pentru a se evita pericolul corticodependenţei. Există, totuşi, statistici cu rezultate globale, indiferent de forma tratată, destul de mediocre (62).

Splenectomia

Pare să aibă rezultate bune cam în aceleaşi cazuri în care s-au dovedit active tratamentele cu corticoizi. Bazele teoretice ale efectelor inhibante ale splinei asupra mielopoiezei au avut interpretări variate. Recent, se susţine un mecanism de *feed-back* negativ asupra proliferării şi diferenţierii cu punct de plecare în splină (54), probabil prin intermediul hipofizei. Eficacitatea splenectomiei în diferte forme de citopenie, în care nu se dovedeşte existenţa unui mecanism inhibitor sau imunologic de hipersplenism, rămîne limitată. Ca şi în cazul corticoterapiei, efectul pozitiv este determinat de existenţa insulelelor de măduvă activă sau de măduvă total normoplastică care prezintă numai tulburări de diferenţiere şi maturaţie. Există şi în aceste cazuri elective, posibilităţi de recidivă, explicate prin spline accesorii sau prin fenomenul de *splenosis*, discutat recent în cadrul mecanismelor de diferenţiere hematopoietică (1). Termenul a fost creat încă de Buchbinder (10),

Scanned with OKEN Scanner

iar fenomenul constă în autotransplantarea şi dezvoltarea fragmentelor de splină, după splenectomie, în cavitatea peritoneală. Acestea ar exercita apoi efectul inhibant sclerogen şi ar provoca recidiva inhibiţiei medulare după succesul obţinut la început.

Rezultate manifeste se obţin în formele în care predomină anemia sau trombocitotopenia, determinate de un mecanism autoimun, aşa cum a arătat Heilmeyer (30) şi Dameshek (16) şi aşa cum am observat şi noi pe un număr de 100 de splenectomii. Alţi autori (67) indică splenectomia în toate cazurile cronice, în care celelalte tratamente nu mai au nici un efect chiar cînd cazurile au aspect idiopatic. Aceşti autori consideră că în nici un caz splenectomia nu agravează evoluţia ulterioară, ci, dimpotrivă, poate să înlăture anumiţi factori inhibitori necunoscuţi (13).

În formele acute grave cu caracter idiopatic, rezultatele sînt, în general, reduse şi greu de intereptat, întrucît se asociază şi alte tratamente, inclusiv corticoterapia. Statistici mai bogate urmează să confirme părerea acelora care susţin indicaţia splenectomiei şi în formele în care măduva este inactivă din punct de vedere morfologic şi funcţional (59).

Terapia cu stimulatori ai medulopoiezei

Deşi an de an apar preparate noi, cu acţiune farmacodinamică asupra unor releuri funcţionale sau substrate biochimice mai mult sau mai puţin cunoscute, practica clinică arată că efectul lor este, în general, redus. Administrarea vitaminelor din grupul B a fost, încă de mult timp, cea mai frecvent folosită. Dintre vitaminele cu acţiune hematopoietică binecunoscută în sinteza acizilor nucleici, vitamina B_{12} şi acidul folic, deşi se administrează în majoritatea cazurilor, au un efect nespecific, atît timp cît nu corectează o anumită carenţă în organism sau nu supleează, respectiv, o nevoie crescută. De aceea, sînt rare cazurile de hipoplazie în care carenţa acestor vitamine să justifice administrarea lor. Acelaşi lucru se poate spune şi despre ceilalţi factori ai complexului, şi anume B_1, B_2, B_6, acidul nicotinic. Este adevărat că pirodoxina şi riboflavina, administrate în cure prelungite, dau rezultate bune în anemiile legate de o tulburare în metabolismul fierului, aşa cum au arătat Heilmeyer şi şcoala sa. În anemiile cu hipoplazie medulară de origine nutriţională, ca şi în hipoplaziile care survin după ani de zile în unele cazuri de anemie pernicioasă megaloblastică sau macroblastică, administrarea de vitamină B_{12} în doze de 1 000 γ, de acid folic, în doze de 50—75 mg/zi, ca şi de preparate de B_2 şi B_6, acid

Scanned with OKEN Scanner

nicotinic poate să dea unele rezultate. Amintim că administrarea vitaminei B_{12} în doze mari poate să fie cauza de transformare a stării de hipoplazie postbiermeriană în leucoze sau în neoplazii gastrice; de asemenea, subliniem că administrarea de acid folic este contraindicată în cazurile în care există manifestări de mieloză funiculară care se pot agrava prin acest factor. Vitamina B_4 (leuco-4), izolată din complexul B, s-a dovedit a avea o acţiune protectoare profilactică şi curativă în hipo- şi aplaziile medulare prin iradiere, atît experimentale, cît şi clinice (17). Carenţa sa experimentală produce agranulocitoză. Autorii citează menţinerea unei leucocitoze normale la o serie de bolnavi după iradieri cu doze mari (2 500—17 000 r), timp de 2—8 luni, la care s-a administrat tot timpul leuco-4. La bolnavi cu leucopenii după iradiere s-a putut menţine o leucocitoză suficientă pentru a se putea continua roentgenterapia, administrîndu-se zilnic 9—18 mg, intravenos. Experienţa noastră pe un număr mare de citopenii prin roentgenterapie şi citostatice în reticulohemopatii maligne ne-a arătat un efect protector al preparatului de leuco-4. În aplaziile medulare propriu-zise şi, în orice caz, în formele de aplazie idiopatică, efectul său este nul.

Extractele de ficat au aceleaşi indicaţii nespecifice, în afară de insuficienţele medulare prin factori nutriţionali. Preparatele cu metaboliţi ai acizilor nucleici, ca pentanucleotizii, par să lucreze ca şi vitamina B_4, avînd o acţiune protectoare limitată şi destul de nesigură în aplaziile medulare totale, acute sau cronice.

Dintre stimulenţii recomandaţi recent, foarte discutat ca acţiune şi indicaţii este *cobaltul*, sub formă de clorură de cobalt. Acţiunea sa este legată, probabil, de faptul că acest metal intră în componenţa vitaminei B_{12}. La om şi la majoritatea animalelor nu se cunoaşte o carenţă clinică sau biologică de cobalt şi, de aceea, acţiunea sa în anemii şi aplazii medulare este nesigură. A fost folosit cu 10 ani în urmă, mai ales în anemiile feriprive din cursul infecţiilor cronice; în ultimii ani a fost indicat în anemia aplastică, însă efectele evidente sînt excepţionale (70). Este indicat în cazurile în care se urmăreşte o folosire mai bună a fierului, ca în infecţii cronice, stări alergice, neoplazii, insuficienţe renale (23). Se administrează sub formă de clorură de cobalt, în soluţie de 10%, în picături. Dozele zilnice medii sînt cuprinse între 60 şi 150 mg; se fac cure prelungite pînă la 3 luni. Dozele peste 300 mg dau intoleranţă — anorexie, greţuri, vărsături şi chiar unele fenomene de hipofuncţie tiroidiană (35).

O metodă stimulatoare nouă, recomandată cu insistenţă în insuficienţa medulopoietică de diferite forme, constă în administrarea de preparate de testosteron (metil sau propionat) (24,

Scanned with OKEN Scanner

34, 67). Efectul pare să fie bun, în orice caz numai în formele cronice cu insule de medulopoieză şi, mai ales, asupra eritropoiezei. Se administrează o dată cu cortizonul, timp de 2—15 luni; rezultatele sînt bune chiar în anemiile congenitale ale copilului. Doza *pro die* este de 1 mg/kilocorp; se poate administra şi sub formă de depozit, 6 mg/kilocorp săptămînal. Silver şi colab. au obţinut rezultate bune în anemia şi trombocitopenia din mielosclerozâ, prin tratamente de 3—4 luni cu doze săptămînale de 6 mg/kilocorp, concomitent cu o dietă hiposodată şi administrare aproape zilnică de hidroclorotiazidă. Cu doze moderate, Bernard şi colab. nu au obţinut nici un efect în anemiile acute idiopatice la tineri.

Dintre stimulentele fiziologice noi, cu perspectivă de a fi folosite în terapia insuficienţei medulopoietice, amintim cei doi eteri glicerili de care am vorbit mai sus şi, în special, *batyl*-alcoolul. Sînt încurajatoare rezultatele obţinute de Brohult (9) şi de Linman (44) în alterările mielotoxice după iradiere şi chiar în leucoze.

Transplantele de măduvă osoasă

Constituie metoda cea mai nouă şi cea mai de perspectivă. Zilnic apar în presa medicală date noi morfofiziologice şi clinico-hematologice, unele încurajatoare, altele încă destul de pesimiste, asupra utilităţii sale. Aplicarea sa cu rezultate senzaţionale de către Mathé şi colab. în cazurile de aplazie medulară, prin iradiere acută, după accidentul din Iugoslavia, şi-a găsit bazele biologice în urma cercetărilor asupra fenomenelor de toleranţă şi paralizie imună de reacţie antigrefă, începute încă din 1956 de Meddavar, Brent şi Billingham, în Anglia, şi de Mac Burnet, în Australia. Rezultatele experimentale şi teoria imunităţii dobîndite ca rezultantă biologică a selecţiei de clonuri celulare a lui Burnet au stîrnit mult interes practic şi teoretic asupra lucrărilor celor doi laureaţi ai premiului Nobel pentru medicină din 1960, Meddavar şi Burnet. Din punct de vedere biologic, problema se reduce la existenţa unor structuri antigenice specifice în celulele organismului şi la capacitatea de reacţie imună faţă de aceste antigene. În cursul dezvoltării embrionare, celulele organismului, maturîndu-se, capătă o structură antigenică, specifică fiecărui individ, realizîndu-se o histocompatibilitate numai în cadrul respectivului fenotip. Burnet (11) este de părere că S.R.E. se dezvoltă concomitent şi se selectează clonuri de celule ce vor reacţiona specific faţă de toate antigenele străine (izo-, homo- şi heteroantigene) cu care organismul va veni în contact în viaţa postembrionară. Clonurile

Scanned with OKEN Scanner

de celule reticuloendoteliale care trebuie să reacţioneze faţă de propriile antigene celulare în dezvoltare se atrofiază sau, în orice caz, devin funcţional inactive, aşa cum organismul poate „recunoaşte" antigenele străine faţă de cele proprii, pentru care există o totală toleranţă înnăscută. Toleranţa înnăscută mai este posibilă, aşa cum au dovedit lucrările iniţiale ale lui Meddavar, numai faţă de antigenele celulare ale gemenilor univitelini. După o scurtă perioadă de la naştere — variabilă de la o specie la alta — în organismul fiecărui animal sînt deplin dezvoltate structura antigenică a celulelor, capacitatea de reacţie imună faţă de orice alte antigene celulare, microbiene etc. şi capacitatea de toleranţă imună (de *self*-recunoaştere) faţă de propriile ţesuturi. Problema terapiei prin grefe este una din problemele cele mai importante ale terapiei biologice în cadrul secolului nostru. Revenind la aplicarea sa, în insuficienţa medulopoietică prin aplazie medulară se pare că îşi are justificarea cea mai potrivită. La noi în ţară, prof. C. T. Nicolau şi colab. (52) au fost printre primii care au aplicat-o şi au obţinut unele rezultate, relatate în presa noastră şi în presa străină. În 1963, s-a ţinut la Bucureşti un simpozion asupra bazelor teoretice şi asupra tehnicii folosirii transplantelor de măduvă, la care au contribuit mai multe institute. Alegerea cazurilor, momentul aplicării lor, alegerea donatorilor pentru măduvă, recoltarea, conservarea şi aplicarea tehnică a transplantului sînt condiţiile esenţiale ale rezultatelor imediate, care nu se pot obţine decît în centre şi cu personal anume specializat. Prinderea şi toleranţa grefei de măduvă sînt condiţionate de diminuarea reacţiei antigrefă a primitorului şi de administrarea de măduvă histocompatibilă cu antigenitate celulară cît mai redusă sau cît mai apropiată de aceea a purtătorului. Prima condiţie se poate obţine prin provocarea unei paralizii imune, a unei toleranţe antigrefă artificiale prin mijloacele cunoscute de paralizie imunologică : cortizon, iradiere sau citostatice. A doua condiţie se obţine prin administrarea de măduvă de la rude foarte apropiate şi, dacă se poate, de la gemeni univitelini ; se mai poate obţine prin administrarea de ţesut hematopoietic embrionar din ficat şi splină, care are o antigenitate mai redusă. Rezultatele de pînă acum, deşi inconstante, justifică perseverenţa cercetătorilor pentru găsirea celor mai bune metode de aplicare a medulotransfuziei, mai ales în formele secundare după iradiere sau după citostatice, în care există, prin însăşi cauza aplaziei, o paralizie imunologică. Trebuie avute în vedere însă tulburările care pot apărea în formele în care transplantele medulare au dat rezultate ; aceste tulburări sînt determinate de reacţia imună a grefei împotriva gazdei, descrisă în patologia experimentală sub numele de

Scanned with OKEN Scanner

runt disease (boala pitică). Această „boală secundară" este determinată de leziunile degenerative din ţesuturile primitorului, printr-o reacţie imună celulară, provocată de ţesutul mezenchimal transplantat. După cum se vede, există încă un complex de reacţii biologice imune între primitor şi donator, pe care terapeutica nu le poate încă stăpîni şi dirija.

INDICAŢII TERAPEUTICE ÎN UNELE FORME DE INSUFICIENŢA MEDULOPOIETICA

Mijloacele terapeutice de care am vorbit pînă acum se aplică, în general, oricărei forme de insuficienţă medulopoietică, dar mai ales în decompensările medulare şi în aplazia sau hipoplazia care afectează, acut sau cronic, toate seriile sanguine. Ne vom opri la cîteva forme hematologice particulare şi la unele cu o etiopatogenie mai specială :

1. *Aplaziile medulare prin iradiere sau citostatice* răspund la aplicarea metodelor substitutive imediate cu transfuzii mari şi repetate de sînge, terapia antiinfecţioasă şi, în general, cu corticoizi şi stimulatoare. Transplantele de măduvă cu aplicări de masă celulară îşi găsesc indicaţia cea mai bună.

2. *Insuficienţa medulopoietică prin metastaze medulare difuze de carcinom*, cu sau fără aplazie medulară sau cu mieloscleroză, poate fi influenţată de terapia neoplaziei respective, cînd aceasta este posibil. Printre formele cele mai influenţabile se numără cele prin metastaze de carcinom de prostată şi de carcinom mamar, în care terapia hormonală bine condusă a dat rezultate bune. Administrarea estrogenilor în cazurile de metastaze ale carcinomului de prostată a dus la revenirea aproape completă a hematopoiezei. De asemenea, la femei, în metastazele cancerului de sîn, hormonii masculini, aplicaţi în doze mari, determină remisiuni importante şi de lungă durată. În metastazele medulare din cursul celorlalte neoplazii (pulmonare, tiroidiene, gastrice), terapia anticanceroasă prin citostatice sau iradiere, pe lîngă faptul că dă rezultate minime faţă de metastaze, poate să accentueze insuficienţa medulopoietică. Rezultatele sînt tot atît de reduse sau nule, ca şi în aplaziile medulare din cursul reticulolimfoamelor şi al mieloamelor invadante în faza de rezistenţă la citostatice (5).

Dintre *formele cu patogenie specială*, menţionăm :

— *Insuficienţa medulopoietică cu hipoplazie sau scleroză medulară din insuficienţa renală*, care pare să fie una dintre puţinele tipuri de insuficienţă medulară prin scăderea eritropoietinei plasmatice (55, 19, 27, 39). S-a arătat relaţia dintre

anemie şi insuficienţa renală prin sindromul de tub distal, în special în nefrita interstiţială, iar experimentul s-a căutat localizarea secreţiei de eritropoietină în aparatul juxtaglomerular (29, 69). Toate aceste observaţii justifică instituirea unei terapii substitutive cu plasmă bogată în eritropoietină la aceşti bolnavi. Practic, s-au încercat administrări de sînge total sau plasmă de la bolnavi cu poliglobulie fiziologică sau patologică, primară sau secundară. Concomitent, trebuie tratată insuficienţa renală, întrucît s-a dovedit acţiunea inhibitoare a serului bolnavilor uremici cu retenţie toxică (46).

— *Hipoplazia medulară prin mielita sclerogranulomatoasă de natură inflamator-alergică*, descrisă de Rohr încă în 1948, care se poate întîlni în bolile alergice generale, ca în P.C.E., infecţiile cronice de focar etc. Terapia etiologică cu eliminarea totală a focarelor de infecţie, asociată cu cure prelungite de cortizon, poate opri evoluţia spre scleroza medulară aplaziantă şi poate menţine un echilibru hematopoietic suficient.

Dintre insuficienţele medulare prin alterarea scleroosteogenă a stromei reticulare şi a tramei osoase, o amintim pe aceea prin *osteomieloreticuloze*, după numele pe care îl socotim cel mai cuprinzător (4). Întrucît acest sindrom evoluează în faze de panmieloză, urmate de o fază de metaplazie mieloică în ficat şi splină, concomitent cu un proces de metaplazie sclerogenă în măduvă, în sîngele periferic apar modificări variate după intricarea acestor faze. În faza de insuficienţă prin mielosclerozâ, hematopoieza este compensată, în parte, prin focarele splenohepatice cu caracter de metaplazie leucemică. Tratamentele propuse sînt variate. Citostaticele nu sînt recomandabile decît în faza de panmieloză cu hiperleucocitoză leucemică şi trombocitemie ; în faza de citopenie, splenectomia, recomandată de unii autori, o considerăm contraindicată. Se va face un tratament conservator cu substituenţi şi unele stimulatoare, pentru corectarea anemiei şi trombocitopeniei. Aplicarea prudentă de Mileran, în asociere cu testosteron, în cure prelungite, a dat unele rezultate (66, 34), infirmate însă de unii autori. Corticoterapia aplicată acum cîţiva ani nu pare a fi justificată, decît în cazuri în care poate să apară o citopenie autoimună.

Dintre insuficienţele medulare disociate, un interes deosebit din punctul de vedere al unei terapii patogenice prezintă anemiile hipoplastice, descrise sub diferite denumiri şi interpretate ca *eritroblastopenii acute sau cronice* (25), cu denumiri variate : anemia primară a seriei roşii, anemia pură refractară, eritrogeneza imperfectă etc. Formele cronice sînt cele mai discutate unele dintre ele avînd un caracter familial şi ereditar, determi-

Scanned with OKEN Scanner

nate de o anomalie genetică încă necunoscută (64, 52). Altele apar izolate, la o vîrstă variabilă, cu etiopatogenie necunoscută sau cunoscută : infecţii cronice, insuficienţă renală, tumori maligne. Clasic, se cunoaşte forma de anemie aplastică pură Cassnelson cu reticulocitopenie şi cu eritroblastopenie care, din punct de vedere etiologic, poate să fie secundară sau primitivă. Dintre formele descrise recent ca familiale, mai deosebite sînt anemia de tip Fanconi, care apare în cadrul altor simptome de boală degenerativă congenitală, şi anemia de tip Diamond-Blackfan ; ambele pot fi hipoplazice sau pseudoaplazice, existînd suficienţi eritroblaşti care însă nu matureză.

Asupra patogeniei eritroblastopeniilor cu caracter primar nu există date sigure ; persistenţa timusului sau hiperplazia sa la adult se poate încrimina numai în anumite cazuri. Mecanismul autoimun, susţinut de Gasser încă din 1954 şi reluat în prezent (25), se pare că ar exista în unele forme acute. Este posibil însă ca şi în unele forme cronice crizele de eritroblastopenie să aibă la bază un mecanism alergic sau autoalergic, declanşat de infecţiile virotice. Existenţa reacţiilor limfatice în ganglioni, în splină şi chiar în timus constituie un argument pentru mecanismul imun. Eritroblastopeniile cele mai tipic autoimune se întîlnesc, după anumite infecţii, în cursul anemiilor hemolitice autoimune ; autoanticorpii care apar afectează atît hematiile adulte, cît şi eritroblaştii în dezvoltare. O criză constă într-o anemie hemolitică acută şi într-o liză a eritroblaştilor medulari. Din punct de vedere terapeutic, toate aceste forme de anemii aplastice au comun răspunsul favorabil la corticoterapie. Dozele medii de 30—60 mg prednisolon fac să se remită chiar formele congenitale tip Diamond-Blackfan. După întreruperea terapiei cu cortizon, recidivele reapar, aşa încît unele cazuri devin corticodependente. În formele acute grave, Gasser recomandă doze mari de atac cu 2—3 mg prednisolon/kilocorp, pînă la apariţia crizei reticulocitare.

Prin rolul atribuit recent timusului în controlul imunităţii (Burnet, 1962) şi prin coexistenţa anemiei la jumătate din cazurile de tumori timice, astăzi se consideră că o mare parte din eritroblastopeniile cronice esenţiale ale adultului sînt determinate de o hiperfuncţie timică tumorală sau reactivă (18, 2, 62). Ipoteza foarte interesantă a alterării imunităţii, legată de fiziologia ţesutului limfatic, a condus la indicaţii terapeutice care să elimine funcţia prin exces a timusului : corticoterapia, roentgenterapia şi timectomia. Rezultatele sînt determinate de inhibiţia proceselor de autoimunitate prin limfocitoliză, iar în cazul corti-

Scanned with OKEN Scanner

zonului, prin acțiunea sa generală inhibantă. Roentgenterapia este urmată însă de rezultate mediocre sau nule.

Celelalte metode de stimulare sînt, în general, fără efect în toate formele de anemii aplastice pure. Transfuziile se vor face numai în cazuri extreme, repetarea lor ducînd la hemocromatoză, mai ales cînd există și hemoliză. Gasser (25) arată că, în formele prin mecanism autoimun dovedit, transfuziile fac mai dificilă acțiunea favorabilă a corticoterapiei. Terapia celorlalte forme de aplazie medulară disociată nu ridică probleme speciale; ele sînt legate de metodele folosite în terapia panmieloftiziei totale, cu unele aplicații pentru formele de etiologie specială din sindroamele agranulocitare și trombocitopenice, în general cunoscute. În granulocitopenia ciclică idiopatică, în afara efectelor trecătoare și nesigure ale terapiei cu cortizon, nu se cunosc alte mijloace. Folosirea transplantelor de măduvă în tratamentul formelor izolate de aplazie (anemie, agranulocitoză, trombocitopenie) a intrat în practica clinică și mai puțin decît în cel al formelor de aplazie totală.

BIBLIOGRAFIE

(Selecționată)

1. Ambrus J. L., Ambrus M. Clara, Pickren J. W., Bernard Amos D., Neter E., Helm Juta — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, vol. 113, p. 898.
2. Andersen S. B., Ladefoged J. — *Acta haemat.* (*Basel*), 1963, vol. 30, p. 28.
3. Berceanu Șt. — *Med. interna* (*Buc.*), 1958, nr. 2.
4. Berceanu Șt., Andronache I., Constantinescu P. — *Stud. Cerc. Med. intern.*, 1960, vol. I, p. 187.
5. Berceanu Șt., Geib R. și colab. — *Med. interna* (*Buc.*), 1964 (sub tipar)
6. Bernard J., Najean Y. — *Presse méd.*, 1963, vol. 71, p. 851.
7. Bernard J., Najean Y., Levy J. P., Bidart C., Boiron M., Seligmann M. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1963, vol. 3, p. 209.
8. Brohult A. — Advances in Radiobiology, Ed. Hevesey G. K., Edinbourg, Oliver and Boyd, 1957, p. 241.
9. Brohult A. — *Nature*, 1960, vol. 188, p. 591.
10. Buchbinder J. H., Lipkoff J. C. — *Surgery*, 1939, nr. 6, p. 927.
11. Burnet F. M. — The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity, Univ. Press, Cambridge, 1959.
12. Burnet M. F. — *Austr. Ann. Med.*, 1962, nr. 11, p. 79.
13. Crosby H. W. — *Blood*, 1962, vol. 20, p. 793.
14. Cruchaud A., Gfeller E., Hanser E. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, vol. 93, p. 49.
15. Dacie J. W. — *Brith. J. Haemat.*, 1959, vol. 5, p. 56.
16. Dameshek W. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 193.
17. Dijan A., Puchot H., Calop R. — *Sem. Hop. Paris*, 1962, nr. 44, p. 1 958.
18. Dreyfus B. și colab. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1962, vol. 2, p. 739.
19. Erslev F. — *Clin. Res. Proc.*, 1954, vol. 2, p. 54.

Scanned with OKEN Scanner

20. Evans W. C., Evans J. A., Edwards C. M., Thomas A. J. — *Biochem. J.*, 1957, vol. 65, p. 5.
21. Fernstein F. E. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 193.
22. James W. şi colab. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1963, vol. 141, p. 113.
23. Gardner F. H. — *J. Lab. clin. Med.*, 1953, vol. 41, p. 56.
24. Gardner F. H. — *New Engl. J. Med.*, 1961, vol. 264, p. 103.
25. Gasser C. — Handbuch der gesamten Hämatologie, Ed. L. Heilmeyer, vol. III, caiet I, 1960, p. 298.
26. Gordon A. S. — *Endocrinology*, 1951, vol. 49, p. 497.
27. Gordon A. S. — *Physiol. Rev.*, 1959, vol. 39, p. 1.
28. Gordon A. S. — Ciba Found. Symposium on Haemopoiesis, J. a. A. Churchill, Ltd. Londra, 1960, p. 325.
29. Hartroft M. — *J. Exp. Med.*, 1953, vol. 98, p. 415.
30. Heilmeyer L. — *Blood*, 1957, nr. 12, p. 193.
31. Introzzi P. — Tratatto italiano di medicina interna, parte III, Ed. Abruzzi, Roma, 1961.
32. Israel S. — *Lancet*, 1961, vol. 1, p. 63.
33. Jacobson L. O., Goldwasser E., Gurney C. W., Fried W., Plzak L. — *Amer. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, vol. 77, p. 551.
34. Kennedy B. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 182, p. 116.
35. Kniss J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1955, vol. 175, p. 117.
36. Komya E. — Die Zentralnervöse Regulation des Blutbildes, Stuttgart, Thieme, 1956.
37. Kumarn S., Saraya A. K. — *Acta haemat.* (*Bas sel*), 1962, vol. 27, p. 306.
38. Lajtha G. L., Gilbert W. C., Porteous D. D., Alexamian R. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, vol. 13, p. 742.
39. Lange R. D., Mc. Carthy J. M., Gallagher N. I. — *Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 108, p. 850.
40. Lange R. D. — *Arch. intern. Med.* 1961, vol. 108, p. 850.
41. Leonell B. S. — *Ann. intern. Med.*, 1958, vol. 49, p. 326.
42. Linman J. W. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y.*), 1960, vol. 104, p. 703.
43. Linman J. W., Bethell F. H. — *J. Lab. clin. Med.*, 1957, vol. 49, p. 113.
44. Linman J. W., Bethell F. H. — Ciba Found. Symposium on Haemopoiesis J. a. A. Churchill, Ltd. Londra, 1960, p. 369.
45. Mallarmé J. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1963, vol. 3, p. 187.
46. Markson J. L. — *Brit. J. Haemat.*, 1962, vol. 8, p. 414.
47. Medawar B. P. — *Science*, 1961 vol. 133, p. 303.
48. Möeschlin S. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, nr. 40, p. 1 117.
49. Mohler D. — *Ann. intern. Med.*, 1948, vol. 49, p. 326.
50. Moore C. V. — *Amer. J. Med.*, 1957, vol. 23, p. 1.
51. Movitt E. R., Mangun F. J., Porter R. W. — *Amer. J. Med.*, 1963, vol. 34, p. 500.
52. Nicolau C. T. şi colab. — *Med. interna* (*Buc.*), 1960, nr. 12, p. 40; *Sang*, 1960, nr. 3, p. 357.
53. Najean Y. — *Sem. Hôp. Paris*, 1964, vol. 40, p. 1 155.
54. Osgood E. S. — *J. nat. Cancer Inst.*, 1957, vol. 18, p. 155.
55. Penington D. G. — *Postgrad. Med.*, 1962, vol. 38, p. 497.
56. Perrault M., Kirsch F. — *Thérapie*, 1963, vol. 18, p. 1 299.
57. Perrault M., Kirsch F., Labbe G. — *Thérapie*, 1963, vol. 18, p. 285.
58. Pollycove M., Mortimer R. — *J. clin. Invest.*, 1961, vol. 40, p. 753.
59. Pran K. T. — *Schewiz. med. Wschr.*, 1963, vol. 93, p. 1 485.
60. Rohr K. — Knochenmark, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1958.
61. Sandler O. E. — *Acta med. scand.*, 1949, vol. 133, p. 1.

Scanned with OKEN Scanner

62. Schonber I. şi colab. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N.Y.*), 1962, vol, 109, p. 325.
63. Scott J. L., Cartwight G. E., Wintrobe M. M. — *Médicine*, 1959, vol. 38, p. 119.
64. Seligman M., Bernard J. şi colab. — *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1963, vol. 3, p. 209.
65. Selye H. — *Acta haemat.* (*Basel*), 1963, vol. 29, p. 51.
66. Silevr R. T., Jenkins D. E., Engle R. L. — *Blood*, 1964, vol. 23, p. 341.
67. Smith H . C. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 303.
68. Sturgeon C. H. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 303.
69. Tobian L. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N.Y.*), 1959, vol. 100, p. 94.
70. Wintrobe M. M. — Clinical Haematology, Lea and Fabiges, Philadelphia, 1961.
71. Zuelzer W. W. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 303.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ACTUAL AL TULBURĂRILOR DE METABOLISM AL FIERULUI

Dr. Mariana Gociu şi dr. Şt. Berceanu

Încă din ultimii ani ai secolului al XIX-lea, cînd a început să se cristalizeze noţiunea de balanţă metabolică, s-a observat că fierul are un comportament întrucîtva deosebit de acela al altor elemente. S-a constatat că există un control foarte fin al echilibrului său în organism, paralel cu o excreţie extrem de redusă. Cercetările ulterioare au adus lumină asupra cîtorva momente principale ale acestui metabolism.

Totuşi, la ora actuală, există încă o serie de probleme neclarificate în ceea ce priveşte metabolismul fierului şi în special reglarea absorbţiei, stocarea şi utilizarea acestui mineral în organismul uman, normal şi patologic.

Cantitatea normală de fier din organismul unui om adult este de 4—5 g. Din aceasta numai o parte infimă se găseşte sub formă de ion feros liber. Această parte, împreună cu cea de transport, legată de transferină, reprezintă 0,1 % din fierul total. Repartiţia fierului în organism este reprezentată în tabelul I.

Un echilibru foarte bine controlat la omul normal este acela dintre cantitatea de fier absorbită şi cea excretată zilnic. Se ştie că în mod practic, se elimină zilnic, prin urină, fecale, transpiraţie, fanere, o cantitate extrem de redusă de fier, care variază între 0,5 şi 1 mg. Absorbţia de fier alimentar este aproximativ egală, reprezentînd 5—10 % din cantitatea de fier ingerată într-o dietă echilibrată. La naştere, organismul copilului conţine 400 mg fier, cantitatea de hemoglobină fiind de 20 g la 100 ml sînge, scăzînd la 12,5 g %, după cîteva săptămîni de viaţă. Ţinînd seama că organismul adult conţine aproximativ 4—5 g fier, rezultă că în primii 20 de ani de viaţă omul acumulează 4—4,5 g fier, ceea ce reprezintă o medie de 0,18—0,22 g/an sau 0,4—0,6 mg/zi. De aici, necesităţile mari de fier ale vîrstei copilăriei, care sînt şi mai accentuate la imaturi, unde este bine să se administreze 1—1,5 mg fier/kilocorp/zi. Necesităţile de fier variază cu perioada de creştere şi cu sexul, la femeie existînd pierderi fiziologice de fier în timpul menstrelor şi al graviditătii. Necesităţile de fier anuale ale organismului, în funcţie de vîrstă şi sex, sînt reprezentate în fig. 1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Distribuţia aproximativă la un om de 70 kg a compuşilor care conţin fier (după Drabkin) (15)

Compus	Total g	Conţinut Fe	Procent din Fe total
Compuşi hemici (porfirină + Fe)			
Hemoglobină sanguină	900	3,06	72,6
Hemoglobină musculară	40	0,14	3,3
Enzime hemice			
Citocrom C	0,8	0,0034	0,08
Catalază	5,0	0,0045	0,11
Citocrom a, a_3, b	—	—	—
Peroxidază	—	—	—
Compuşi neporfirinici			
Transferină (siderofilină)	7,5	,003	0,07
Feritină	3,0	,69	16,4
Hemosiderină	—	—	—
Depozite de fier decelabile	—	1,2—1,5	—
Fier total		4,2	100

Absorbţia de fier se face la nivelul mucoaselor duodenală şi intestinală. Controlul absorbţiei nu este binecunoscut pînă în prezent. Concepţia mai veche a lui Granick a suferit, în ultimul timp, unele modificări în ceea ce priveşte rolul feritinei. Prezenţa acestei proteine în celulele intestinale a fost, la un moment dat, contestată, dar astăzi este confirmată şi prin cercetări la microscopul electronic (Hartman şi colab.) (22); s-a emis însă ipoteza că fierul încorporat în feritină din celulele absorbante nu este o formă de absorbţie, ci o fază de reţinere. S-a demonstrat că nu tot fierul reţinut în celulele mucoasei intestinale este resorbit în organism, o parte din el rămînînd în celulă şi eliminîndu-se o dată cu descuamarea acesteia. Toate celulele organismului conţin cantităţi infime de fier în enzimele hematinice. Pierderea acestui fier funcţional prin celule moarte şi eliminate este neînsemnată şi poate fi considerată ca pierdere obligatorie (Crosby) (11).

Fierul este transportat în circulaţia generală legat de transferină, o β_1-globulină cu greutate moleculară 87 000. Fiecare moleculă de transferină este capabilă să lege 2 atomi de fier, printr-o legătură extrem de puternică, de ordinul 10^{29}, deci cu o capacitate de disociere mică. Cu toate acestea, cedarea fierului la nivelul organelor hematopoietice sau de stocare este foarte rapidă. Cantitatea de transferină plasmatică este de 0,24—0,28 g la 100 ml ser, din care numai 1/3 este saturată cu fier sub formă trivalentă. Sideremia normală se cifrează la 147 γ, la bărbat, şi 117 γ, la femeie, cu o deviaţie standard de 24—26,5 γ (Powell) (35), iar capacitatea totală a plasmei de legare a fierului este de aproximativ 300 γ fier la 100 ml. Fierul intrat în circulaţie este, probabil, mai întîi reţinut de celulele SRH şi apoi eliberat, pentru a fi utilizat în sinteza hemoglobinei de către eritroblaştii măduvei hematoformatoare, unde este încorporat în molecula de protoporfirină, formînd molecula de hem.

Un rol important în metabolismul fierului îl joacă SRH, în special în stocarea și redistribuirea metalului. Se presupune că celulele acestui sistem scot din circulație hemoglobina sau hematiile neviabile, desfac fierul din hem și-l redau circulației pentru a fi transportat la măduva hematopoietică, unde este din nou înglobat în moleculele de hem. SRH este, de asemenea, un rezervor potențial

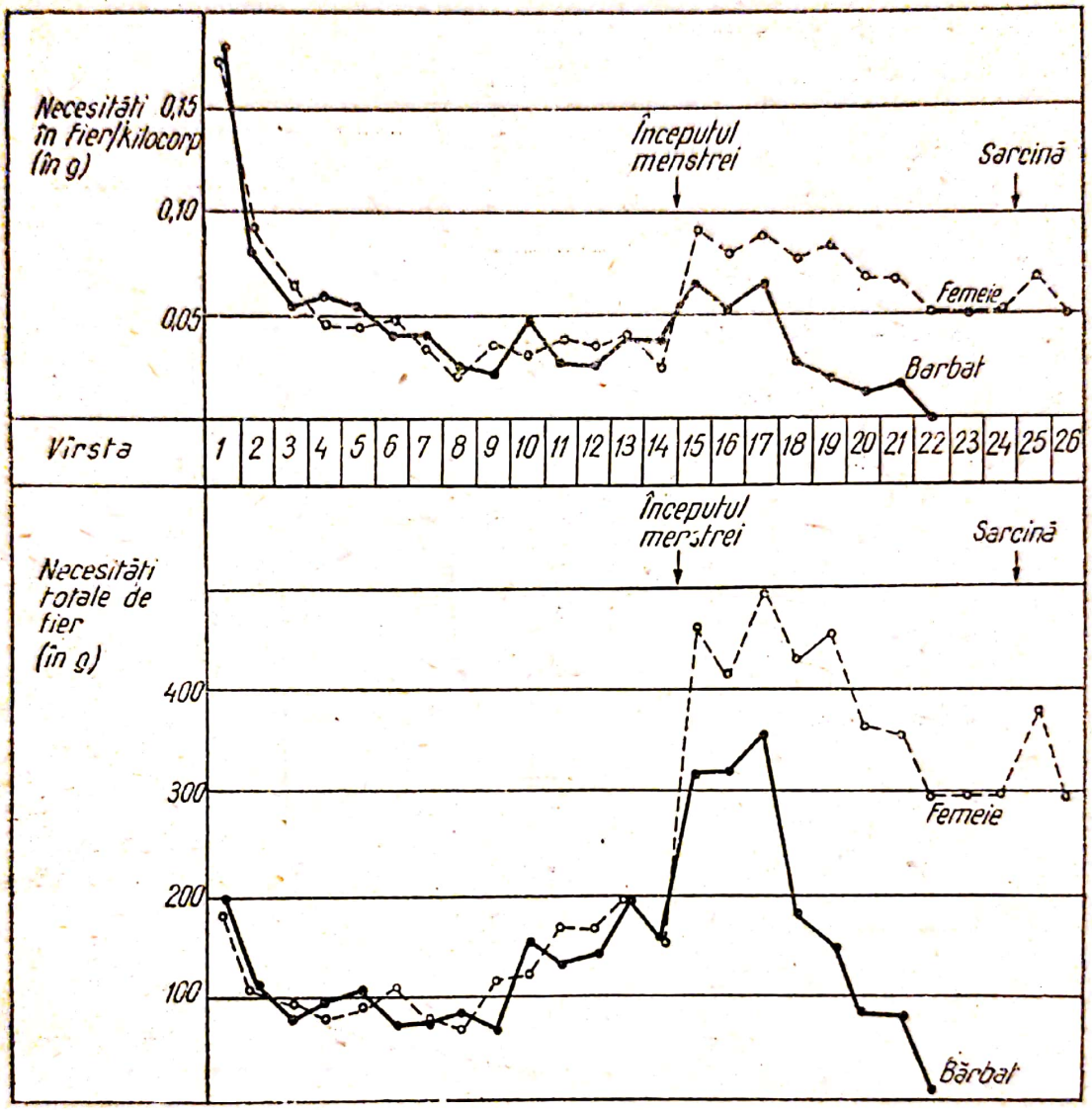


Fig. 1. — Necesitățile anuale de fier la bărbați și femei, la diferite vîrste.

pentru stocarea fierului neutilizat. Aproape 45% din fierul injectat parenteral este reținut de SRH; din acesta 1/4 se întoarce la măduvă în următoarele 6 săptămîni (Noyes și colab.) (33). Capacitatea SRH de a capta fierul poate fi excitată prin diferite substanțe ca: argint coloidal, cortizol, corticotrofină, precum și prin *stress*-uri emoționale sau stimulări cerebrale. În ultimul timp se vorbește, din ce în ce mai insistent, de existența unui lanț reglator al metabolismului fierului, cu centrul în hipotalamus, de unde se transmit stimuli, pe cale umorală, la celulele SRH. Acest sistem ar regla variațiile zilnice ale fierului seric, care atinge un minimum la sfîrșitul după-amiezii sau în primele ore ale dimineții (Schafer) (37).

Scanned with OKEN Scanner

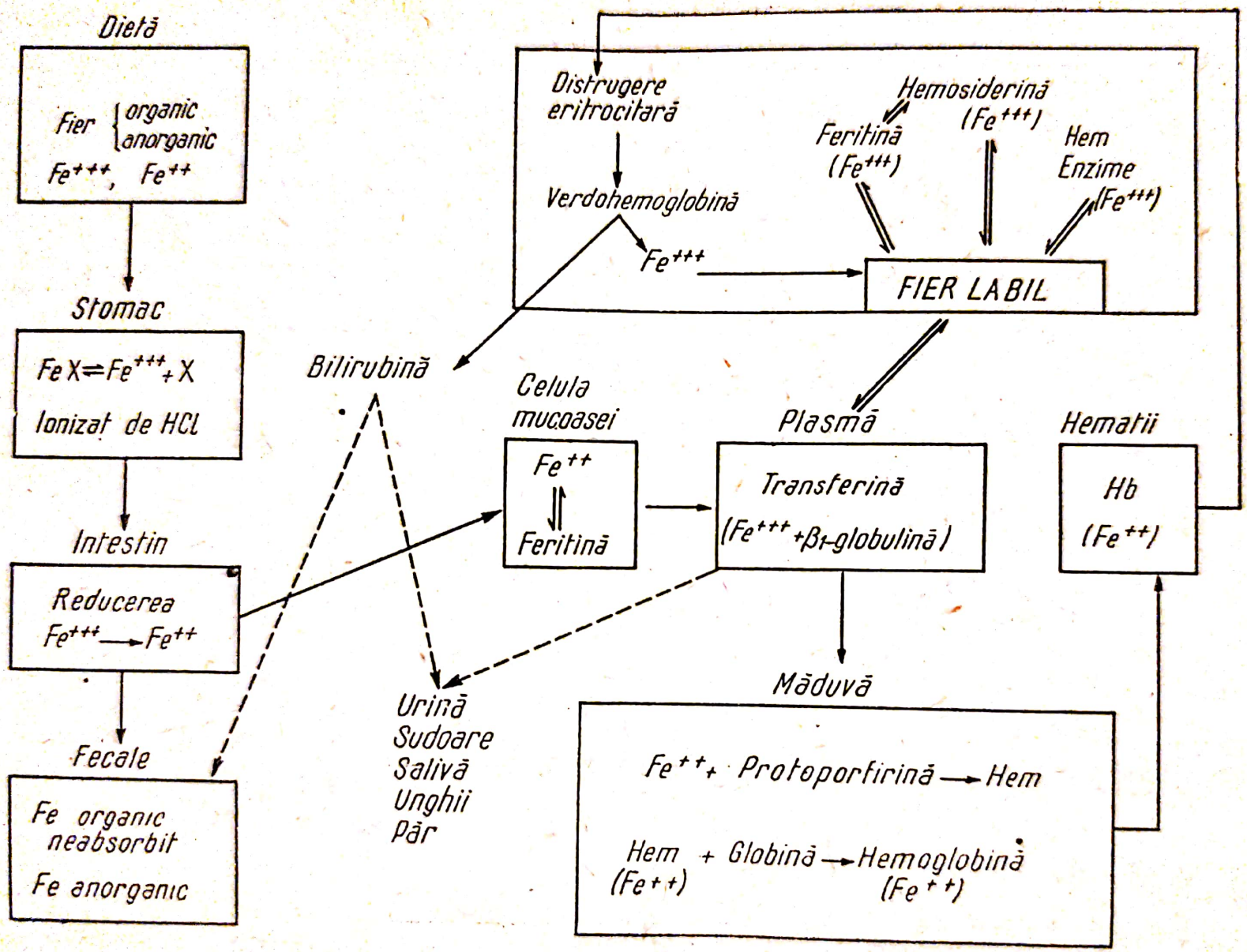


Fig. 2. — Schema metabolismului fierului (după Cartwright, citat de Wintrobe).

Fierul este stocat în organism sub două forme:

1. Feritina, o proteină relativ bine definită, cristalină și solubilă în apă, cu greutatea moleculară 560 000, conține peste 23% fier, sub formă de hidroxid-fosfat-feric, care poate fi extras prin agenți reducători, cum ar fi cistina, fără a denatura proteina. Proteina fără fier a fost numită apoferitină. Feritina se poate găsi în mod normal în cantități diferite în celulele reticulare hepatice, eritroblaști

şi celulele intestinale. Ea nu poate fi pusă în evidenţă prin coloraţiile obişnuite pentru fier şi deci nu este vizibilă la microscopul optic. În bolile de stocare, ea poate fi întîlnită în majoritatea celulelor parenchimatoase.

2. Hemosiderina sau pigmentul ocru, denumit astfel de vechi histologişti, este un complex de proteină, fier şi alte substanţe ca : lipide, glucide, cupru, calciu. Proporţiile de fier variază, după diferiţi autori, între 1,5 şi 37 %, variaţii probabil în funcţie de metodele de preparare.

Studii recente la microscopul electronic (2) arată că hemosiderina nu trebuie considerată ca o formă unică, bine definită, şi ceea ce se vede la microscopul optic ca pigment feric este de fapt un amestec de substanţe cu compoziţie chimică diferită.

Diferitele faze ale metabolismului fierului şi legăturile dintre ele sînt prezentate sintetic în fig. 2.

Balanţa normală a fierului poate fi modificată în diferite stări patologice. Dacă unele dintre ele au o cauză binecunoscută, în altele etiologia şi chiar fiziopatologia sînt încă destul de obscure. Momentele principale în care poate interveni un dereglaj al metabolismului normal al fierului pot fi : la nivelul absorbţiei, cu tulburări în plus sau în minus ; la nivelul reţinerii şi al stocării în celulele SRH şi la nivelul utilizării metalului de către măduva hematopoietică. Într-o clasificare destul de didactică şi incompletă se poate vorbi de sindroame prin carenţă de fier, de sindroame prin lipsă de utilizare a fierului şi de sindroame prin depunere (stocare) excesivă de fier.

În cele ce urmează vom expune tratamentele actuale ale acestor sindroame.

TRATAMENTUL SINDROAMELOR PRIN DEFICIT DE FIER

Factorii care pot produce o deficienţă în fier a organismului sînt următorii :

— Aport insuficient prin alimentaţie necorespunzătoare : populaţii sărace, locuitori ai solurilor sărace în fier, idiosincrazii alimentare etc.

— Absorbţie defectuoasă prin lipsă de acid clorhidric (anaclorhidrie, gastrectomie) : în sprue, steatoreea idiopatică, boala celiacă, uneori în diareea cronică.

— Necesităţi organice crescute (vezi fig. 1) : în copilărie (mai ales la imaturi), la pubertate, în special la fetiţe o dată cu instalarea menstruaţiei, în timpul sarcinii.

— Pierderi de sînge prin : a) exagerări ale pierderilor normale — menstre abundente şi prelungite ; b) sîngerări de cauze patologice : meno-metroragii de diferite cauze, hemoragii gastrointestinale prin hernie diafragmatică, boală ulceroasă, colită ulceroasă, cancere gastrice sau de colon, polipoză gastrică, varice esofagiene sîngerînde în cadrul unei ciroze hepatice, hemoroizi sîngerînzi, viermi intestinali etc.

Aceşti factori pot fi unici sau asociaţi între ei. Deficitul de fier se manifestă, în primul rînd, prin golirea depozitelor, de unde se poate mobiliza o cantitate de aproximativ 1 000—1 500 mg fier la bărbat şi o cantitate mai mică la femeie. Ulte-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3. — Schema cronologică a scăderii fierului la om. Depozitele de fier sînt primele golite, iar examinarea măduvei arată scăderea fierului. Ulterior, scade sideremia și se instalează anemia. Manifestările tisulare (coilonikia, glosita) indică un deficit mare de fier și de lungă durată (după Coleman, Stevens și Finch) (9).

rior, după golirea depozitelor, scade nivelul sideremiei, se încetinește sinteza hemoglobinei, cu apariția consecutivă a unui exces de protoporfirine în hematii. În acest stadiu se instalează anemia hipocromă microcitară, cu anizocitoză și poikilocitoză. Modificările tisulare, ca glosita, coilonikia, disfagia, sînt expresia unei scăderi importante și a fierului tisular, ceea ce denotă o evoluție îndelungată (fig. 3).

Trebuie să amintim că, în afară de hemoglobină, fierul mai intră în compoziția mioglobinei, a citocromilor, a citocromoxidazei, a catalazei și a peroxidazei. Se pare că în deficitele mari de fier aceste enzime sînt și ele scăzute în diferite grade, dar fără a avea o semnificație biologică.

Tratamentul acestor sindroame trebuie să fie în primul rînd etiologic, prin îndepărtarea cauzelor care produc pierderile de sînge, acolo unde este cazul, și, în al doilea rînd, patogenic, și anume prin administrare de fier. Tratamentul cu fier este cunoscut din cele mai vechi timpuri, medicii Greciei antice administrînd apa în care s-a stins fier înroșit sau apa în care a ruginit o sabie. Terapia marțială s-a îmbogățit cu trecerea timpului și în pre-

Scanned with OKEN Scanner

zent avem la dispoziţie o multiplicitate de preparate care pot fi administrate atît pe cale orală, cît şi pe cale parenterală.

Tratamentul marţial pe cale orală. Este cel mai raţional şi fiziologic, calea parenterală fiind lipsită de posibilitatea reglării cantităţii absorbite.

Fierul se administrează *per os*, fie sub formă metalică — fier redus prin H —, fie sub formă de săruri. Este binecunoscut astăzi că organismul absoarbe mult mai uşor fierul sub formă bivalentă decît trivalentă, ultima avînd şi o puternică acţiune iritantă asupra mucoasei digestive. În consecinţă, marea majoritate a sărurilor întrebuinţate în terapeutică sînt bivalente, cu o singură excepţie — citratul feric amoniacal.

Absorbţia intestinală a fierului redus prin H depinde de capacitatea de ionizare în tractul digestiv, fiind necesară administrarea unor doze mari, de 3—6 g/zi. Aceste cantităţi sînt în general iritante pentru mucoasa digestivă, cauză pentru care întrebuinţarea lui este din ce în ce mai mică.

În terapeutica actuală se folosesc preparate mult mai bine tolerate, alcătuite din săruri anorganice sau organice de fier.

Săruri anorganice. Fierul poate fi administrat sub formă de clorură, carbonat sau sulfat. Clorura feroasă, cu conţinutul cel mai bogat în fier (61%), este în teorie şi sarea cea mai uşor absorbabilă, dar în practică prezintă inconvenientul de a fi foarte uşor oxidată în clorură ferică, devenind astfel inutilizabilă. Se asociază, în mod obligatoriu, cu o substanţă reducătoare. Carbonatul feros (48% conţinut în fier) este constituentul binecunoscutelor pilule Blaud. Şi această sare se transformă repede în forma trivalentă, mai ales la suprafaţa pilulei, reducînd astfel eficacitatea medicamentului. Sulfatul feros (37% conţinut în fier) este sarea anorganică cu cea mai largă întrebuinţare, mai ales în medicina anglo-saxonă. Sulfatul feros este preferabil să se administreze sub formă de tablete sau capsule acoperite cu substanţe speciale, pentru a împiedica oxidarea în sare ferică. Administrarea fierului sub formă de soluţii prezintă inconvenientul că acestea pot fi uşor oxidate, au un gust neplăcut şi colorează dinţii. Menţionăm că s-au semnalat numeroase intoxicaţii mortale la copii care au ingerat tablete de sulfat feros, în loc de bomboane.

Săruri organice. În ultimii 10 ani au fost sintetizaţi o serie de compuşi organici feroşi care au o stabilitate mai mare şi o toleranţă mai bună faţă de sărurile anorganice. Conţinutul lor în fier este, în general, mai mic şi aceasta poate explica şi simptomele iritative mai reduse. Din această categorie de medicamente menţionăm: gluconatul feros (11% conţinut în

Scanned with OKEN Scanner

fier), lactatul feros (24% conţinut în fier), succinatul feros (23% conţinut în fier), fumaratul feros (33% conţinut în fier), ascorbatul feros (18% conţinut în fier). Dintre aceste substanţe, ascorbatul poate fi utilizat şi pe cale parenterală, iar succinatul se poate administra şi sub formă lichidă, fiind util în tratamentul bolnavilor cu disfagie şi al copiilor de vîrstă mică.

În această categorie de substanţe intră şi citratul feric amoniacal (15% conţinut în fier), unica sare trivalentă de fier utilizată în terapia umană. El poate fi utilizat şi în siropuri.

Posologie. Dozarea compuşilor de fier depinde atît de eficacitatea terapeutică, cît şi de toleranţa medicamentului. Dacă nu există nici o tulburare de utilizare a fierului în organism, eficacitatea depinde de cantitatea de fier absorbită. Se ştie că la nivelul intestinului absorbţia de fier este condiţionată de o serie de factori, dintre care cei mai binecunoscuţi sînt : cantitatea de fier din organism, viteza eritropoiezei, cantitatea de fier introdusă în lumenul intestinal. Recent, Mendel şi colab. (30) au demonstrat, experimental, că însăşi anemia poate mări cantitatea de fier absorbită, probabil prin scăderea tensiunii oxigenului la nivelul mucoasei intestinale sau în ficat.

Metoda cea mai practică de evaluare a cantităţii de metal absorbit este creşterea cantităţii de hemoglobină într-o perioadă determinată. Ţinînd seama că la 1 g hemoglobină corespund 3,5 mg fier, pe baza valorii masei sanguine se poate calcula cantitatea de fier utilizată pentru hemoglobinogeneză, raportată la cantitatea administrată. Prin această metodă s-a constatat că utilizarea pentru fierul redus prin H este de 0,5—2%, iar pentru sărurile feroase, de 5—15%, ceea ce corespunde la doze zilnice de 3 g fier redus prin H, şi 200—300 mg fier bivalent, calculat la sarea respectivă.

Tratamentul marţial pe cale orală este preferabil să fie administrat între mese, deoarece prezenţa alimentelor în tractul gastrointestinal scade simţitor resorbţia.

Sulfatul, gluconatul şi fumaratul feros se administrează în doze de 800—1 000 mg/zi, divizate în 3 prize. La copii doza variază în funcţie de vîrstă, pentru cei foarte mici cantitatea *pro die* fiind de 200—400 mg, iar pentru cei peste 7 ani — între 400 şi 800 mg. Citratul feric amoniacal se administrează în doze de 4—8 g/zi, distribuit în capsule de 500 mg, pentru copii mici recomandîndu-se forma lichidă, în cantitate de 65—130 mg/priză, de 3 ori/zi.

Pentru o mai bună absorbţie a fierului, cea mai mare parte a autorilor recomandă asocierea de acid ascorbic, care are o puternică acţiune reducătoare. Wintrobe (42) consideră că

Scanned with OKEN Scanner

această asociere nu ar mări eficacitatea tratamentului marţial. În anumite boli, cum ar fi sprue, cortizonul poate mări absorbţia fierului.

Efecte secundare, toxicitate şi contraindicaţii. Sărurile de fier administrate pe cale orală dau, uneori, fenomene de intoleranţă, manifestate prin arsuri, greaţă, vomă, diaree. Acestea sînt produse de iritarea mucoasei tractului digestiv de către ionii feroşi rămaşi neabsorbiţi şi care sînt corosivi sau de ionii ferici produşi prin oxidarea celor bivalenţi, care au o puternică acţiune coagulantă pe celulele intestinului şi colonului. Fierul poate fi administrat la mulţi bolnavi cu boală ulceroasă, dar, uneori, nu este tolerat. Semne de intoleranţă mai pot prezenta bolnavii cu colită ulceroasă, cei cu colostomie sau ileostomie. S-au descris, de asemenea, reacţii alergice cutanate la preparate de fier.

Din cele de mai sus reiese că medicaţia cu fier este inofensivă, atunci cînd este aplicată în limite terapeutice. Totuşi, s-au descris cazuri de intoxicaţii mortale, cele mai multe la copii care au ingerat cantităţi mari de tablete de sulfat feros. Clinic, această intoxicaţie se manifestă în două faze : o fază iniţială care apare imediat după ingestie şi se caracterizează prin paloare, agitaţie, greaţă, vomă, diaree, uneori sanguinolentă, după care se instalează o stare de semiconştientă sau de comă cu colaps periferic. Dacă nu survine moartea copilului, se instalează o perioadă de îmbunătăţire a stării generale, de 12—14 ore, urmată de moarte subită la 24—48 de ore după ingerarea fierului. Doza letală de sulfat feros pentru un copil pînă la 2 ani s-a calculat a fi 900 mg/kilocorp. Datele de necropsie au arătat că bariera de absorbţie intestinală a fierului este complet îndepărtată prin leziunile de gastrită şi enterită necrotică. Ficatul prezintă aspecte de necroză hemoragică cu localizare periportală. Aceste leziuni sînt provocate de cantităţi excesive de fier care intră în circulaţie şi care depăşesc cu mult capacitatea de legare a feritinei plasmatice. Sideremia a atins valori de 3 000 γ%. Fenomenele de şoc se instalează, probabil, consecutiv pierderii de lichide prin vărsături şi diaree, dar nu poate fi eliminată şi o acţiune directă, vasodepresoare, a fierului. În circulaţia bolnavului apare methemoglobina, iar procesul de coagulare este tulburat.

Tratamentul acestui accident constă în combaterea şocului şi a acidozei şi în reducerea leziunilor tisulare prin îndepărtarea tabletelor de fier care au rămas în stomac. S-au întrebuinţat,

de asemenea, substanţe chelatoare de tip EDTA, Desferioxamină, care vor fi discutate la capitolul respectiv.

Pentru ca terapia marţială administrată pe cale orală să fie bine suportată, se recomandă următoarele :

a) să se administreze săruri feroase, şi în special cele organice ;

b) să nu se depăşească doza zilnică de 300—400 mg ion feros ;

c) tratamentul să fie început cu doze mici, pentru a se stabili toleranţa individuală, crescîndu-se apoi progresiv, pînă la doza obişnuită.

Tratamentul marţial pe cale parenterală. Astăzi există o serie de preparate bine stabilizate şi apte pentru a fi administrate parenteral. Avînd în vedere eficacitatea mare şi caracterul mult mai fiziologic al tratamentului pe cale orală, introducerea terapiei parenterale se face numai în anumite cazuri şi anume :

a) la bolnavii cu mare intoleranţă digestivă pentru preparatele de fier (boală ulceroasă, colită ulceroasă etc.) ;

b) la bolnavii care prezintă reacţii de tip alergic (s-au semnalat cazuri la care administrarea orală era urmată de apariţia unui edem angioneurotic şi prurit, în timp ce administrarea parenterală era perfect suportată) ;

c) la bolnavii cu tulburări de resorbţie a fierului (sprue etc.) ;

d) la bolnavii care pierd cantităţi mari de sînge prin leziuni gastrointestinale ce nu pot fi tratate prin metode chirurgicale şi la care tratamentul pe cale orală nu poate reface rezervele de fier (teleangiectazie congenitală, cancer inoperabil, pierderi de sînge de cauză necunoscută).

e) în cazurile în care există o necesitate absolută de refacere mai rapidă a pierderii de hemoglobină decît cea posibilă prin tratament marţial pe cale orală.

În administrarea parenterală, problema toxicităţii este mult mai importantă. Trebuie menţionat că, în acest caz, este îndepărtată bariera fiziologică de absorbţie, iar fierul nu mai trece prin diferitele complexe proteice (feritină, transferină). Pentru aceste preparate se pune problema vitezei de ionizare a metalului, în raport cu capacitatea de legare a transferinei serice ; preparatul trebuie să disocieze ioni de fier mai încet decît pot fi legaţi de transferină, pentru a preveni punerea în circulaţie de ioni liberi de fier care pot genera fenomene toxice. De aceea s-a căutat să se prepare, prin procedee chimice şi fizice, substanţe în care fierul să nu fie în stare ionică.

Scanned with OKEN Scanner

Prin metode chimice s-au obţinut săruri organice complexe în care fierul face parte din anion, cum sînt dipiruvatul de fier; sarea sodică a acidului dioxi-β-βdimetil-butirico-feric.

Prin procedee fizice s-a dispersat fierul în stare coloidală pe un suport chimic inert. Cele mai importante preparate din această grupă sînt următoarele:

— oxidul de fier zaharat (2% conţinut în fier), introdus în terapeutică de Nissim, care poate fi administrat pe cale intravenoasă;

— dextriferonul (fier-dextrin), întrebuinţat de Agner, Anderson şi Nordenson (1);

— fier-dextranul (Imferonul), sintetizat de Ondon şi Twiggs, este o combinaţie de hidroxid feric coloidal şi dextran cu o greutate moleculară de 2 000—8 000 şi care poate fi administrat atît intramuscular, cît şi intravenos.

Fierul coloidal injectat intravenos, sub formă de oxid de fier zaharat, este captat de fagocitele SRH şi eliberat încet curentului sanguin şi celorlalte ţesuturi. Karlefors şi Norden (27) au observat că, după injectarea intramusculară de Imferon marcat cu Fe^{59}, 2/3 din cantitate este rapid absorbită de la locul injectării. Substanţa apare după 4—6 ore în circulaţia generală ca un complex nedesfăcut, avînd ca urmare o creştere apreciabilă a sideremiei, fără fenomene toxice. Desfacerea în componentele sale — dextran şi fier — se face după 14 zile, cînd începe să scadă cantitatea de transferină nesaturată din sînge.

Posologia unui astfel de preparat se stabileşte în raport cu capacitatea organismului de a utiliza fierul, precum şi în funcţie de toxicitatea preparatului.

Capacitatea de utilizare depinde, în mod esenţial, de capacitatea de sinteză a hemoglobinei. În mod normal, calculînd viaţa medie a unei hematii la aproximativ 120 de zile, capacitatea de sinteză a hemoglobinei este de 1/120 (= 0,83%)/zi, ceea ce înseamnă, pentru o concentraţie de 16 g hemoglobină % ml, ca fiind de 0,133 g hemoglobină la % ml sînge/zi. Crosby şi Sheehy (12) au observat că, în condiţii de eritropoieză foarte activă, cum ar fi în anemia hemolitică, capacitatea eritropoietică poate depăşi de 7—8 ori hemopoieza normală, ceea ce implică o sinteză de 50 g hemoglobină în 24 de ore, cu o utilizare de 170 mg fier. Transpunînd aceste date la anemia hipocromă, unde eritropoieza este normală sau uşor crescută, reiese evident că necesităţile de fier sînt mai mici. Se poate trage concluzia că, în terapia marţială parenterală, chiar pentru preparatele cu stabilitate foarte mare, dozele *pro die* nu trebuie să depăşească 150—200 mg ioni de fier, cantităţi mai mari fiind inutile şi crescînd riscurile de apariţie a fenomenelor toxice.

Scanned with OKEN Scanner

S-a observat că gradul de toleranţă a organismului creşte paralel cu avansarea terapiei, cu toate că transferina nesaturată scade. Se poate ca introducerea repetată de fier să stimuleze producerea de receptori celulari. De aici reiese necesitatea începerii tratamentului cu doze mici şi a creşterii treptate a cantităţii.

Oxidul de fier zaharat se administrează intravenos, începînd cu 20 mg în prima zi, 60 în a 2-a zi, 120 în a 3-a zi, apoi cîte 200 mg în următoarele zile. Hagedorn (21) recomandă să nu se depăşească 100 mg/zi. La copii doza de început este de 20 mg, şi, dacă toleranţa este bună, se continuă cu 50 mg/zi. Tratamentul durează 1—2 săptămîni.

Mc Ferland şi Dameshek administrează fier-dextranul (Imferonul) pe cale intramusculară, în cantităţi de 200—400 mg, la interval de 2—3 zile, pînă cînd se restabileşte nivelul normal al hemoglobinei. Callender şi Smith (7) au observat reacţii toxice la administrarea intravenoasă a Imferonului. Recent, Marchasin şi Wallerstein (28) au tratat 37 de bolnavi cu fier-dextran, intravenos, în doze unice care au variat între 2 000 şi 3 000 mg, precum şi cu doze de 250—300 mg, administrate de 2—4 ori/săptămînă, fără a observa reacţii secundare importante. Administrarea intravenoasă este necesară la bolnavii imobilizaţi la pat, cu o circulaţie limfatică redusă, şi, deci, cu o resorbţie necorespunzătoare a depozitelor musculare de fier ; la bolnavii caşectici, cu masele musculare mult reduse ; la bolnavii cu purpură trombopenică idiopatică, la care ţesuturile sîngerează la injecţii.

Efecte secundare, toxicitate. Aceste preparate prezintă aceleaşi fenomene toxice, ca şi cele cu disociere rapidă, depinzînd numai de cantităţile administrate. S-au observat simptome analoge celor ale şocului nitritoid : greaţă, ameţeli, vasodilataţie, frisoane, febră, iar la doze mai mari — colaps, contractură musculară, relaxarea sfincterelor.

Local, se poate observa un vasospasm dureros, la introducerea rapidă a medicamentului, mai rar tromboze venoase, necroze prin acţiunea coagulantă a ionilor ferici asupra proteinelor tisulare.

Richmond (36), Haddow şi Horning (20) au arătat că injectarea subcutanată repetată de fier-dextran la şobolan duce la apariţia de sarcoame. S-a cercetat care din componente are acţiune carcinogenetică. Injectarea de fier pulverizat, intrapleural, la şobolani nu a produs o degenerare sarcomatoasă (19, 26), pe cînd injectarea subcutanată repetată de dextran la şobolani dezvoltă sarcoame reticulocelulare (25).

Deşi dozele carcinogenetice depăşesc cu mult pe cele întrebuinţate în scop terapeutic, iar calea de administrare diferă,

Scanned with OKEN Scanner

totuşi, se recomandă o atenţie deosebită în manevrarea acestor medicamente, mai ales la bolnavii cu afecţiuni benigne.

Ţinînd seama că, în mod practic, organismul nu elimină fier în administrarea parenterală mai mult decît în cea orală, există pericolul ca, printr-o administrare prelungită, să se ajungă la o depunere excesivă de fier. Pînă acum nu s-au comunicat cazuri de hemocromatoză secundară administrării de fier, ci numai după transfuzii de sînge repetate, dar acest pericol existînd trebuie să se ţină seama de el.

În concluzie, pentru o bună terapie marţială parenterală, trebuie respectate următoarele principii :

a) să se întrebuinţeze săruri lent-disociabile ;

b) injectarea să se facă lent, strict intravenos, sau, în cazurile de administrare intramusculară, să se facă adînc, strict în masa musculară ;

c) tratamentul să fie început cu doze mici, care vor fi crescute progresiv, doza maximă nedepăşind 80—100 mg ion feros, după preparatul întrebuinţat ;

d) este bine să se facă o singură injecţie pe zi şi numai în cazuri speciale să fie repetată.

Rezultatele tratamentului cu fier. Răspunsul la acest tratament depinde de severitatea deficienţei în fier, precum şi de capacitatea de utilizare a metalului de către organismul afectat. În cazurile grave se poate obţine un răspuns prompt şi foarte puternic, dar care niciodată nu îl atinge pe cel observat în anemiile pernicioase după administrare de vitamină B_{12}.

Viteza şi intensitatea răspunsului depind de calea de administrare şi de cantitatea de fier absorbită. Astfel, tratamentul parenteral poate da un rezultat subiectiv în 24—78 de ore. Cu tot răspunsul mai lent, terapia orală este preferabilă. Dacă nu există deficit de fier, terapia marţială nu are indicaţii. Administrarea profilactică este justificată numai în sarcină şi în timpul lactaţiei.

Răspunsul la tratamentul cu fier poate fi urmărit, clinic, prin numărul de reticulocite şi prin creşterea cantităţii de hemoglobină. Simpla numărătoare a hematiilor nu este suficientă, ea trebuind să fie completată cu determinarea conţinutului hemoglobinei pe hematie.

Numărul de reticulocite creşte la 2—20%, deci de 3 ori numărul normal, atingînd un maximum la 5—10 zile după începerea tratamentului. Hemoglobina, după o perioadă de lag de cîteva zile, începe să crească, putînd atinge cifre de 0,17—0,25 g%/zi. O dată cu apropierea de limitele normale, viteza de creştere se micşorează (fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă deficitul de fier este datorit unei pierderi de sînge care se continuă sau dacă există un factor inhibitor, regenerarea sanguină va fi mult încetinită sau poate lipsi complet.

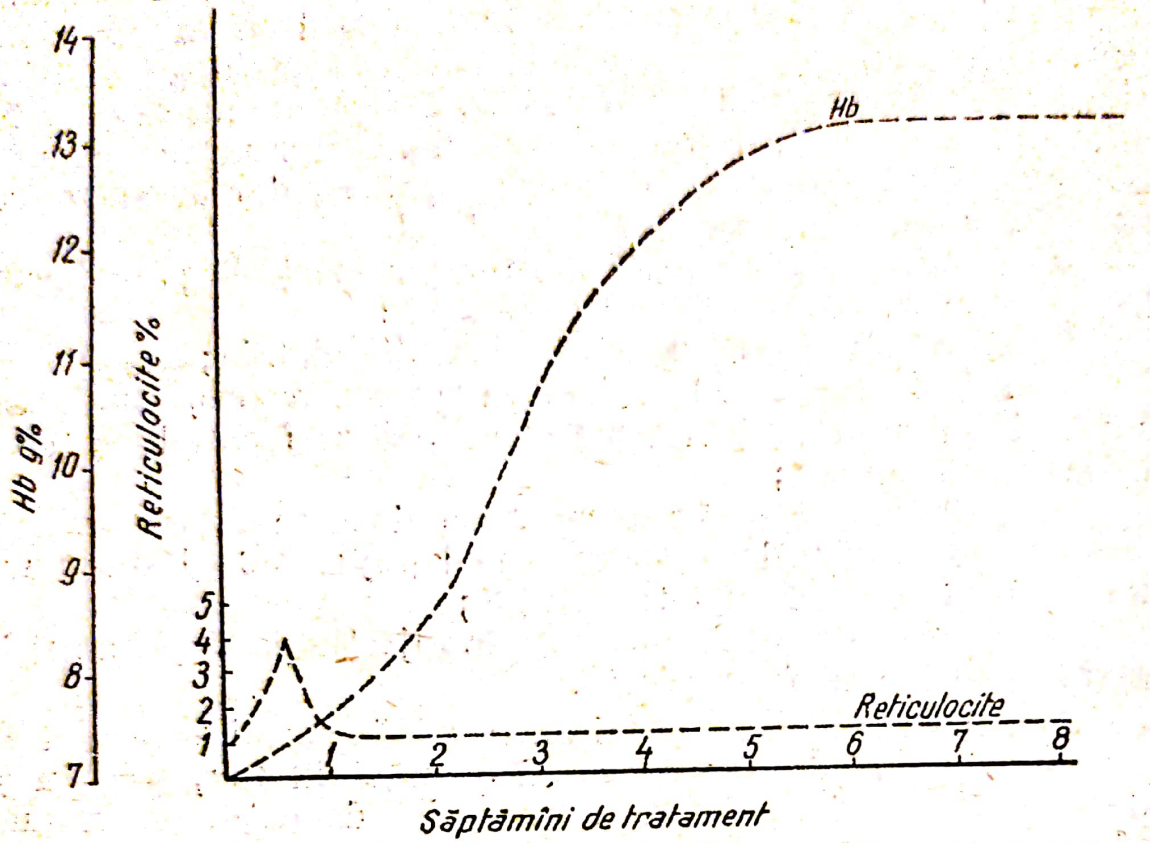


Fig. 4. — Răspunsul la tratamentul cu fier. Curba obişnuită a reticulocitelor şi a hemoglobinei la bolnavii cu anemie prin deficit de fier (după Pirzio-Biroli şi Finch) (34).

Printre factorii care împiedică o bună acţiune a sărurilor de fier se pot menţiona infecţiile, retenţia azotată, hipotiroidia, carenţele alimentare.

TRATAMENTUL SINDROAMELOR PRIN LIPSA DE UTILIZARE A FIERULUI

A doua categorie de tulburări în metabolismul fierului este alcătuită din sindroamele produse prin lipsa de utilizare a metalului la nivelul măduvei hematoformatoare. La aceşti bolnavi fierul se absoarbe la nivelul intestinului, în cantitate normală sau crescută, dar poate fi blocat la nivelul ţesuturilor şi în special la nivelul SRH sau poate exista o tulburare, probabil enzimatică, în celulele organelor hematoformatoare, care împiedică utilizarea lui în hemoglobinogeneză. În prima categorie intră anemiile din cadrul infecţiilor şi neoplaziilor, în cea de-a doua, anemiile sideroacrestice hipersideremice.

În cazul sindroamelor infecţioase acute şi cronice, instalarea anemiei este un fapt întîlnit în mod frecvent. Infecţiile strepto-

cocice — reumatismul acut Bouillaud-Sokolski, artrita reumatoidă, endocardita bacteriană subacută — bruceloza, tuberculoza, sifilisul terţiar sînt însoţite de diferite grade de anemie. Patogenia lor a fost mult discutată, implicîndu-se acţiunea toxică directă la nivelul măduvei hematopoietice, o scurtare a vieţii hematiilor, dar tulburarea cea mai constantă este la nivelul metabolismului fierului. Încă din primele 48 de ore de la începutul infecţiei se instalează o hiposideremie care nu se corectează prin administrare de fier parenteral sau *per os*. Cercetările experimentale cu radiofier au arătat că acesta este captat de celulele SRH imediat după introducerea sa în organism şi nu mai este eliberat în curentul circulator pentru a fi vehiculat către măduva osoasă. Există, de asemenea, o insuficientă utilizare a fierului din eritrocitele senescente, precum şi o deficienţă a eliberării metalului din organele de depozit (Freireich şi colab.) (18).

Tratamentul anemiilor din cadrul infecţiilor este strict etiologic. O dată cu îndepărtarea sau stingerea procesului infecţios, sideremia tinde spre normalizare, anemia se ameliorează fără administrare de fier. Celulele SRH cedează fierul înmagazinat în timpul bolii şi acesta este întrebuinţat pentru hematopoieză care se normalizează.

Neoplaziile prin ele însele nu determină, în mod necesar, apariţia unei anemii ; totuşi, asocierea celor două sindroame este foarte frecventă, mai ales în fazele avansate ale tumorilor. Mecanismul fiziopatologic al anemiilor, în cadrul unei proliferări tumorale, este multiplu : pierderi de sînge, sindrom hemolitic toxic sau autoimun, invazie medulară de către ţesutul neoplazic. S-a arătat însă că, în mod constant, există şi o tulburare în metabolismul fierului. Acesta este reţinut, probabil, la nivelul ţesuturilor, experienţele arătînd o defectuoasă utilizare a lui în eritroblaşti. Cauza acestei tulburări nu se cunoaşte. S-a emis ipoteza că ar fi urmarea reacţiei inflamatoare produse de tumoare în ţesutul conjunctiv înconjurător.

Se înţelege că terapeutica acestei anemii este legată de tratamentul tumorii. Dacă extirparea este posibilă, anemia se ameliorează rapid. În cazurile inoperabile, ea merge paralel cu evoluţia procesului malign, agravînd tabloul simptomatologic. În anemiile în care există un deficit de utilizare a fierului, Undritz (40) recomandă asocierea, la tratamentul cu fier, a sărurilor de cobalt.

Cobaltul se administrează pe cale orală, preferabil sub formă de săruri organice — glutamat de cobalt —, în doză de 15—30 mg cobalt/zi. Subliniem faptul că acţiunea eritropoietică

Scanned with OKEN Scanner

a cobaltului nu se manifestă decît în prezenţa unei cantităţi suficiente de fier.

În anumite endocrinopatii (hipotiroidie, menopauză, andropauză) se poate instala o anemie mai mult sau mai puţin accentuată. Mecanismul de producere este mult discutat, încriminîndu-se mai ales influenţa hormonală asupra eritropoiezei. Observaţiile clinice ne-au arătat că, în afară de aceste tulburări, există şi anomalii ale metabolismului feric. La aceşti bolnavi, cu o sideremie normală sau la limita inferioară a normalului, administrarea de fier, este, de obicei, ineficace asupra normalizării eritropoiezei. Ţinînd seama de ipotezele emise în ultimul timp asupra unei reglări neuroendocrine a metabolismului fierului, considerăm că nu este exclus ca, paralel cu tulburarea eritropoiezei, să intervină şi un deficit de utilizare a fierului.

Tratamentul este strict endocrinologic, prin administrări hormonale. Anemia din hipotiroidie se remite prin hormoni tiroidieni, iar cea din meno- sau andropauză, prin corectarea respectivelor deficite hormonale. Testosteronul are o acţiune evidentă asupra măduvei hematopoietice, ameliorînd, în acelaşi timp, şi utilizarea fierului.

Anemia hipocromă sideroacrestică (*anemia refractară sideroblastică*), descrisă de Björkman în 1956 (5) şi studiată de Heilmeyer în 1958 (23), se caracterizează printr-un deficit de legare a fierului de ciclul porfirinic.

Morfologic, expresia acestei tulburări de metabolism este reprezentată prin prezenţa de sideroblaşti şi siderociţi în măduva hematopoietică şi chiar în sîngele periferic.

Din punct de vedere clinic, Heilmeyer atrage atenţia asupra a două grupe de cazuri :

1. *anemia hypochromica sideroachrestica hereditaria*, care se instalează din copilărie şi are o evoluţie lungă şi benignă ;

2. *anemia refractoria sideroblastica*, care se manifestă în adolescenţă sau la adulţi.

În cea mai mare parte din cazuri boala pare a fi ereditară şi legată de sex, fiind o boală a bărbaţilor tineri, uneori fraţi. Cantitatea mare de fier depusă în ţesuturi sub formă de hemosiderină sugerează o asemănare cu hemocromatoza şi *talassemia major*. Se constată prezenţa unui exces de fier în eritroblaştii medulari şi o scădere a hemoglobinei în eritrocitele mature, care dau aspectul unei anemii microcitare hipocrome, moderate sau grave. Nivelul sideremiei este înalt, capacitatea totală de fixare a fierului saturată, iar utilizarea fierului administrat intravenos mult scăzută.

În tratamentul acestei afecţiuni s-au încercat o multiplicitate de metode care, în general, au rămas fără rezultat. Ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrarea de vitamină B_{12}, extracte hepatice, acid folic, clorură de crom, corticoterapia etc. au fost, în general, ineficiente.

Mollin şi Dacie (32) comunică, totuşi, cîteva rezultate bune în urma administrării de acid folic. Verloop şi colab. (41) au prezentat cîteva ameliorări prin tratament cu vitamină B_6 (piridoxină) şi o ameliorare prin doze mari de vitamină C. Autorii consideră că deficienţele vitaminice respective sînt, probabil, secundare unei hiperplazii medulare şi nu reprezintă cauza afecţiunii. Dacie şi colab. (13) au efectuat splenectomie într-un caz fără nici un rezultat.

În fazele avansate de boală, cînd apar fenomenele de hemocromatoză, se face un tratament de îndepărtare a fierului (vezi capitolul următor). Prin acest ultim tratament, Crosby şi Sheehy (12) comunică rezultate tranzitorii bune, cu o oarecare activare a hematopoiezei, precum şi ameliorarea asteniei şi a stării generale.

Evoluţia bolii este, în general, progresivă, tratamentele ineficace sau cu rezultate tranzitorii, iar moartea, de cele mai multe ori, este legată de o boală trombotică.

TRATAMENTUL SINDROAMELOR PRIN DEPUNERE DE FIER

În mod normal, balanţa fierului este foarte riguros controlată, absorbţia echivalînd cu necesităţile organismului. În anumite cazuri acest echilibru este însă rupt, iar în organism se acumulează o cantitate mare de fier. În tabelul II se reprezintă o încercare de clasificare a acestor afecţiuni. Dacă în unele din aceste afecţiuni mecanismul de depunere a fierului nu ridică probleme, întrucît cauza este evidentă (afecţiunile din grupul II). în schimb celelalte grupe ridică multe întrebări, încă nerezolvate,

Tabelul II

Clasificarea sindroamelor prin depozitare (stocare) de fier

I. Depunere de fier prin exces de absorbţie	Hemocromatoze	primare (idiopatice) secundare (ciroze)
II. Depunere de fier prin exces de distrugere a hematiilor		Anemii hemolitice Hemoglobinopatii Posttransfuzionale
III. Depunere de fier prin defect de utilizare		Anemii sideroacrestice

Hemocromatoza, boală de tezaurizare, nu are pînă în prezent precis demonstrată tulburarea metabolică care o generează. Cercetări recente, efectuate cu ajutorul microscopului electronic, au indicat absenţa moleculelor de feritină în mucoasa

Scanned with OKEN Scanner

duodenală și intestinală a acestor bolnavi, enunțîndu-se ipoteza că lipsa acestei proteine ar îndepărta „blocul mucoasei", fierul putînd fi absorbit fără nici o restrîngere (Crosby) (11). Pe de altă parte, Dreyfus (16) crede că ar fi vorba de un defect în mecanismul de stocare, prin care sinteza apoferitinei ar deveni insensibilă la inhibitorul ei normal sau represorul ei nu se mai fabrică. Această tulburare ar avea drept urmare o supraproducere continuă de apoferitină, care duce la umplerea patologică a depozitelor de fier. Aceste ipoteze nu au fost însă verificate experimental pînă în prezent.

Boala este, în general, ereditară, iar în familiile respective se pot întîlni indivizi cu diferite grade ale afecțiunii. S-a constatat că în formele blînde, subclinice, leziunile mucoasei intestinale sînt și ele moderate. Se consideră că în aceste cazuri mecanismele de eliminare compensatoare pot menține un oarecare echilibru în metabolismul fierului.

În general, hemocromatoza se manifestă în perioada medie a vieții. Depozitarea fierului în acest moment este însemnată, putînd depăși uneori 20 g. Viteza de acumulare cercetată cu radiofier este de aproximativ 1 g/an. Crosby presupune că viteza de absorbție a fierului crește paralel cu accentuarea leziunii intestinale.

Influența alimentației nu trebuie desconsiderată. Bothwell (6) arată o mare incidență a siderozei în rîndul populației Bantu (Africa de Sud), pe care el o atribuie unei diete foarte bogate în fier, care derivă din vasele în care se prepară băuturile alcoolice în gospodării. Un băștinaș din această regiune ingeră zilnic 50—100 mg fier, din care se absorb 2—3 mg. Alcoolul și denutriția contribuie și ele la instalarea siderozei, a cirozei, precum și la o incidență mai mare a porfirinei, scorbutului etc.

Ciroza, la rîndul ei, poate declanșa sau accentua sideroza. S-a emis ipoteza (Mendel și colab.) (30) că scăderea tensiunii parțiale a O_2 în sîngele intestinal, ca urmare a circulației portale necorespunzătoare, ar avea ca urmare o creștere a absorbției fierului.

Metoda cea mai sigură de diagnostic al afecțiunii este biopsia hepatică, constatîndu-se acumularea fierului. Nivelul fierului plasmatic nu este întotdeauna concludent, uneori fiind în limite normale. Acolo unde, din diferite motive, nu se poate efectua biopsia hepatică, Debray (14) recomandă biopsia de mucoasă gastrică. Autorul a găsit depunere de fier în celulele mucoasei gastrice în 7 din 8 cazuri.

Depunerea de fier în organele bolnavilor are urmări extrem de nefavorabile, agravînd mult evoluția respectivelor afecțiuni,

Scanned with OKEN Scanner

prin hiperplazia conjunctivă în organele parenchimatoase, cu apariţia insuficienţei hepatice, glandulare etc. De aceea, terapeutica actuală se îndreaptă, în primul rînd, spre eliminarea excesului de fier din organism. Tratamentele etiologice ale afecţiunilor discutate mai sus nu se cunosc, scăderea cantităţii de fier fiind o metodă strict patogenică.

Terapeutica actuală dispune de două metode principale de îndepărtare a fierului :

Sîngerările. Au o eficacitate maximă şi necontestată în tratamentul hemocromatozelor. Tutin (39), într-o trecere în revistă a literaturii mondiale, găseşte 76 de cazuri de hemocromatoză idiopatică tratate prin această metodă. Ritmul şi cantitatea sîngerării variază, după autor, între 500 şi 1 500 ml/săptămînă. La începutul tratamentului ritmul este mai accelerat, mergînd pînă la 3 flebotomii/săptămînă, pînă se ajunge la o cantitate de 11—12 g hemoglobină la 100 ml de sînge, urmărindu-se stimularea hematopoiezei pentru o utilizare mai bună a fierului. Tratamentul de întreţinere se conduce după nivelul fierului plasmatic şi după cantitatea de hemoglobină, scoţîndu-se între 300 şi 500 ml la interval de 7—10 zile.

Sîngerările sînt, în general, bine suportate, apariţia unei anemii hipocrome blînde în jurul a 3 000 000 de hematii fiind un rezultat dorit şi nu un incident. Deşi s-au comunicat cazuri în care s-au extras cantităţi însemnate de sînge (Crosby extrage 55 l în 11 luni, Mc Allen, 46 l în 23 de luni) (10, 29), incidentele sînt neînsemnate, iar deglobulizarea se reface repede după încetarea flebotomiilor. Cazurile de hipoproteinemie după sîngerări sînt rare şi se corijează prin regim hiperproteic şi introducere intravenoasă de albumine umane.

Indicaţia acestui tratament este reprezentată de toate depunerile patologice de fier, fără ca prezenţa diabetului să constitue o contraindicaţie. La bolnavii în vîrstă este necesară o mai mare precauţie.

Contra indicaţiile sînt reprezentate de prezenţa unor alterări miocardice avansate sau de semnele de decompensare ale unei ciroze hepatice. Conte descrie cazul unui bolnav în anasarcă, la care o singură sîngerare a declanşat asistolia.

Rezultate. Din punct de vedere clinic, se pot constata o ameliorare a stării generale, dispariţia astheniei şi scăderea hepatomegaliei în aproximativ 50% din cazuri (39). Diabetul poate fi şi el uneori ameliorat, dar s-au observat şi cazuri de agravări. Din punct de vedere biologic, s-a constatat în unele cazuri ameliorarea probelor de disproteinemie, cîteodată şi a eliminării

Scanned with OKEN Scanner

de brom-sulfon-ftaleină. Sideremia scade în 50% din cazuri, în celelalte rămînînd însă nemodificată.

S-au observat şi unele ameliorări histologice. Astfel, din 36 de cazuri în care s-au efectuat puncţii-biopsii hepatice înainte şi după tratament, în 20 s-a constatat o scădere netă a cantităţii de fier, iar în 7 o dispariţie totală; în 9 cazuri aspectul a rămas nemodificat. Trebuie menţionat că fibroza hepatică nu este niciodată influenţată.

Trebuie subliniat că rezultatele bune, atît cele clinice cît şi cele biologice, nu se constată decît după extragerea a minimum 15 g fier, ceea ce reprezintă aproximativ 30 l sînge.

Deşi influenţa acestui tratament este bună, este imposibil să se afirme că ar modifica evoluţia generală a bolii.

Substanţele chelatoare. În ultimii ani s-au sintetizat o serie de substanţe care au capacitatea de a extrage ionii metalici şi a-i lega în complexe organice inactive. Prima substanţă de acest fel întrebuinţată în clinica umană a fost Ca-EDTA sau sarea tetrasodică de EDTA (Versen), administrată în intoxicaţiile acute sau cronice cu plumb. Cercetările efectuate ulterior au arătat că această substanţă este capabilă să lege şi să elimine o cantitate de fier care este însă insuficientă pentru tratarea hemocromatozelor. Ulterior, s-au preparat substanţe cu o afinitate mai mare pentru fier. Dintre acestea, se pot cita: etilendiamino-acid-O-hidroxifenilacetic (EDDHA); dietilen-triamino-acid pentaacetic (DTPA) care dau complexe de fier mai puternice, dar nici una din aceste substanţe nu poate scoate fierul din feritină sau transferină, avînd constante de stabilitate mai mici decît acestea (Cleton şi colab.) (8).

Dozele întrebuinţate pentru EDTA variază între 2,5 şi 4 mg/zi, fiind administrate la intervale de timp diferite, în funcţie de toleranţă. În unele cazuri de hemocromatoză s-au observat eliminări de 109 mg fier în 24 de ore (Fahey şi colab.) (17). Dezavantajul acestor chelatoare este că leagă şi elimină şi alte oligometale, cu urmări nefavorabile pentru organism.

În 1960, Bickel şi colab. (3, 4) prepară o nouă substanţă cu proprietăţi chelatoare — desferioxamina B — o sideramină de natură microbiană, cu greutatea moleculară 597, alcătuită din 3 molecule de acid trihidroxamic. Ca sare hidroclorică, 100 mg substanţă leagă 9,3 mg fier trivalent, formînd ferioxamină de culoare roşiatică, solubilă în apă şi care poate fi astfel eliminată prin rinichi. Constanta de stabilitate a complexului feric este de 10^{31}, deci mai mare decît aceea a transferinei (10^{29}), ceea ce arată că poate scoate fierul din complexul transferinic, dar nu şi din hemoglobină. Wohler (43) a demonstrat, experi-

Scanned with OKEN Scanner

mental, că această substanţă poate extrage fierul din transferina din ser şi feritina tisulară, arătînd că complexul de fier format este excretat în urină din prima zi de administrare, în cantitate de 50—90%.

Substanţa se administrează sub formă de hidroclorid sau metansulfonat de desferioxamină, pe cale parenterală, intramusculară sau intravenoasă, solubilizată în ser fiziologic, glucoză sau levuloză. Medicamentul se poate administra, de asemenea, şi pe cale orală. La subiecţi normali, doza de 1 200 mg/zi produce o eliminare urinară de 2,5—3 mg în primele 2—3 zile, scăzînd la 1—2 mg în următoarele zile.

Metoda optimă de administrare este calea intramusculară, 2 injecţii/zi a cîte 400—600 mg, solubilizate în 10 ml apă distilată.

Efecte secundare nu s-au observat, tolerabilitatea locală şi cea generală fiind foarte bune. Cercetările experimentale efectuate de Bickel şi colab. (4), Tripod (38), asupra capacităţii de fixare şi eliminare a altor oligometale, au arătat că, spre deosebire de alţi chelatori, desferioxamina nu creşte excreţia de cupru, zinc, magneziu etc. Cercetările clinice au arătat aceleaşi rezultate.

Se poate ridica problema apariţiei unei anemii consecutive tratamentului cu această substanţă. În hemocromatoză, această terapie este urmată de creşterea cantităţii de hemoglobină; în anemii desferioxamina nu împiedică absorbţia şi fixarea fierului în hemoglobină.

Rezultate. Cazurile care răspund cel mai bine la tratamentul cu desferioxamină sînt hemocromatozele posttransfuzionale, anemia sideroacrestică, *talassemia major*, *anemia sickle cell*. În hemocromatozele primare sîngerările rămîn tratamentul de elecţie, chelatorii putînd fi asociaţi sau administraţi singuri în cazurile complicate cu anemii sau insuficienţe cardiace.

Administrarea de 600 mg de 2 ori/zi poate produce eliminarea a 10—30 mg fier zilnic. În hemocromatozele secundare, această eliminare poate ajunge la 24—54 mg/zi, în timp ce în hemocromatozele primare ea nu depăşeşte 15—30 mg (Moeschlin şi colab.) (31). Excreţia începe repede, după primele injecţii, urina căpătînd o culoare roşiatică. Fierul plasmatic creşte în primele zile de tratament, ca urmare a mobilizării metalului din ţesuturi, apoi scade încet în următoarele săptămîni, fără a ajunge însă la valoarea iniţială.

Rezultate foarte bune se obţin după administrarea desferioxaminei în intoxicaţiile acute cu săruri de fier. În aceste cazuri Moeschlin (31) recomandă începerea tratamentului cît mai

precoce, prin introducerea a 8—12 g în tractul gastrointestinal, paralel cu administrarea a 2 g, parenteral, timp de 3 zile. Acest tratament, asociat cu metode de deşocare şi menţinere a echilibrului acidobazic, a salvat unele cazuri foarte grave. Henderson şi colab. (24) comunică un caz în care tratamentul cu desferioxamină a scăzut sideremia de la 2 550 la 139 γ% după 5 ore de la aplicarea medicamentului, cu excretare urinară de 24,5 mg fier în primele 43 de ore, ceea ce reprezintă o cantitate de 3 ori mai mare decît aceea eliminată în intoxicaţiile acute tratate cu EDTA.

La ora actuală, în tratamentul hemocromatozelor, arma cea mai eficace rămîne sîngerarea, terapia cu chelatori fiind pe planul al doilea. Chiar dacă evoluţia generală a bolii rămîne aceeaşi, rezultatele simptomatice sînt mulţumitoare şi îndreptăţesc cercetările pentru găsirea a noi substanţe chelatoare cu acţiune mai specifică şi mai puternică.

★

În cadrul metabolismului normal şi patologic al fierului rămîne încă un număr important de necunoscute care fac ca şi tratamentul respectivelor sindroame să se adreseze numai aspectelor patogenice de boală, şi nu să intervină în corectarea defectului metabolic. S-au făcut progrese însemnate în ceea ce priveşte terapia deficitului de fier prin prepararea a numeroase săruri feroase bine suportate de organism, dar nu se poate acţiona încă asupra utilizării metalului la nivelul celulei hemoglobinoformatoare.

Cunoaşterea mai intimă a mecanismelor de stocare şi eliminare a fierului la nivelul celulei reticulohistiocitare, precum şi a procesului enzimatic de legare a fierului de molecula de porfirină va deschide noi perspective în tratamentul anemiilor sideroacrestice, al anemiei din infecţii şi neoplazii.

Crearea terapeutică a unui „bloc al mucoasei" la nivelul intestinului va putea aduce, eventual, o rezolvare a hemosiderozei primare idiopatice.

Este probabil că un cuvînt greu îl vor avea cunoaşterea intimă a proceselor enzimatice şi terapia de normalizare, cu intervenţie directă asupra activării, inhibării sau înlocuirii lor.

BIBLIOGRAFIE

(Selecţionată)

1. Agner K., Anderson N. S. E., Nordenson G. N. — *Acta haemat. (Basel)*, 1948, vol. 1, p. 193.
2. Bessis C. M., Breton-Gorius J. — *Blood*, 1962, vol. 19, p. 635.
3. Bickel H. — *Experientia (Basel)*, 1962, vol. 16, p. 129.
4. Bickel H. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, vol. 82, p. 1 295.

Scanned with OKEN Scanner

5. Bjorkman E. S. — *Blood*, 1956, vol. 11, p. 250.
6. Bothwell H. T. — *Lancet.*, 1963, vol. 11, p. 143.
7. Callender T. S., Smith D. M. — *Brit. med. J.*, 1954, vol. 2, p. 1 487.
8. Cleton F., Turnbull A., Finch A. Ch. — *J. clin. Invest.*, 1963, vol. 42, p. 327.
9. Coleman H. D., Stevens A. R. Jr., Finch A. Ch. — *Blood*, 1955, vol. 10, p. 567.
10. Crosby H. W. — *Brit. J. Haemat.*, 1958, vol. 4, p. 82.
11. Crosby H. W. — *Blood*, 1963, vol. 22, p. 441.
12. Crosby H. W., Sheehy W. T. — *Brit. J. Haemat.*, 1960, vol. 6, p. 56.
13. Dacie J. V., Smith M. D., White J. C., Mollin D. L. — *Brit. J. Haemat.*, 1959, vol. 5, p. 56.
14. Debray J., Conte M. — *Sang*, 1958, vol. 29, p. 481.
15. Drabkin D. L. — *Physiol. Rev.*, 1951, vol. 21, p. 245.
16. Dreyfus C. J. — *Lancet*, 1963, vol. 11, p. 143.
17. Fahey J. L., Rath E. Ch., Princiotto V. J., Brick B. J., Rubin M. — J. *Lab. clin. Med.*, 1961, vol. 57, p. 436.
18. Freireich E. J., Miller A., Emerson C. P., Ross J. F. — *Blood*, 1957, vol. 12, p. 972.
19. Gilman W. P. J. — *Cancer Res*, 1962, vol. 22, p. 158.
20. Haddow A., Horning S. E. — *J. nat. Cancer .Inst.*, 1960, vol. 24, p. 109.
21. Hagedorn B. A. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1956, vol. 40, p. 983.
22. Hartman S. R., Conrad E. M. Jr., Hartman E. R., Toy T. J.R., Crosby W. — *Blood*, 1963, vol. 22, p. 397.
23. Heilmeyer L., Keiderling W., Bilger R., Bernauer H. — *Folia haemat.* (*Frankfurt*), 1958, vol. 2, p. 49 şi 61.
24. Henderson F., Vietti T. J., Brown B. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 186, p. 1 139.
25. Hueper W. C. — *Arch. Path.*, 1959, vol. 67, p. 589.
26. Hueper W. C. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, vol. 3, p. 799.
27. Karlefors T., Norden A. — *Acta med. scand.*, 1958, vol. 163, supl. 342, p. 7—54.
28. Marchasin S., Wallerstein O. R. — *Blood*, 1964, vol. 23, p. 354.
29. Mc. Allen M. P. — *Quart. J. Med.*, 1957, vol. 26, p. 102.
30. Mendel A. G., Weiler J. R., Mangalik A. — *Blood*, 1963, vol. 22, p. 450.
31. Moeschlin S., Schinider U. — *New Engl. J. Med.*, 1963, vol. 269, p. 57.
32. Mollin D. L., Dacie J. V. — Proceed. 7-th Europ. Congr. Haemat., Londra 1959, Ed. Karger, Basel, 1961.
33. Noyes D. W., Bothwell H. Th., Finch A. Ch. — *Brit. J. Haemat.*, 1950, vol. 6, p. 43.
34. Pirzio-Biroli J., Finch A. Ch. — *J. chron. Dis.*, 1957, vol. 6, p. 307.
35. Powell J. F. — *Quart. J. Med.*, 1944, vol. 13, p. 19.
36. Richmond H. G. — *Brit. med. J.*, 1959, vol. 1, p. 947.
37. Schafer N. K. — *Lancet*, 1963, vol. 11, p. 143.
38. Tripod J. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, vol. 92, p. 1 295.
39. Tutin M. — *Sem. Hôp. Paris*, 1964, vol. 40, p. 729.
40. Undritz E. — in Iron metabolism, 1964, Springer Verlag, Berlin-Gottingen-Heidelberg, p. 406.
41. Verloop M. C., Bierenga M., Diezaraad-Njoo A. — *Acta haemat.* (*Basel*), 1962, vol. 27, p. 129.
42. Wintrobe M. M. — Clinical hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
43. Wohler F. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, vol. 92, p. 1 295.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ACTUAL AL TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE ŞI AL DEZECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

Dr. V. Maximilian

Problemele tratamentului tulburărilor hidroelectrolitice şi al dezechilibrului acidobazic se află în ultimii ani în centrul atenţiei. Ele se ridică cu deosebită acuitate în bolile grave, acute sau cronice, medicale, chirurgicale, infectocontagioase, neurologice etc.

Capitol mai nou în comparaţie cu cunoştinţele clinice clasice, el este rezultatul studiilor asupra mediului intern şi a progreselor biochimiei clinice. În practica de fiecare zi au devenit astfel obligatorii cunoştinţele cu privire la ,,anatomia lichidelor corpului" (Statland), la bilanţul hidric şi electrolitic, la reglarea respiratorie şi renală a concentraţiei ionului de hidrogen etc. S-au introdus puncte de vedere noi şi metode de tratament care urmăresc, în primul rînd, substituirea variatelor pierderi ale organismului, ori corectarea anumitor dezechilibre.

Totodată însă au apărut şi multe semne de întrebare şi chiar unele confuzii. Parte din acestea sînt datorite neunificării suficiente a terminologiei folosite. În acelaşi timp nu au fost totdeauna just înţelese (mai ales în clinică, la patul bolnavului) corelaţiile care există între diferitele anomalii hidrice şi electrolitice; necesităţile didactice de expunere au obligat la descrierea izolată a fiecărei anomalii, de unde tendinţa de a privi şi în practică dereglarea dominantă drept unică şi de a îndrepta tratamentul doar într-o singură direcţie. Pe de altă parte, importanţa indiscutabilă a datelor de laborator pentru diagnosticul şi tratamentul acestor sindroame a fost uneori supraestimată, în dauna examenului clinic. S-a pierdut din vedere boala de bază care a produs sindromul, fapt care îl face pe un autor să exclame: ,,Bolnavii nu obligă pe medicii lor să separe tulburările lor metabolice de stările lor patologice" (Moore). Axarea exagerată pe datele biochimice în conducerea terapiei a produs ,,ameliorări de laborator şi agravări clinice" (Bland).

Scanned with OKEN Scanner

Practica reechilibrării hidroelectrolitice scoate în evidenţă o serie de adevăruri primare, pe care, ca şi Moore, le enunţăm de la început:

1. Unul din primele răspunsuri ale organismului la boală îl reprezintă retenţia renală de apă şi sodiu. Ca urmare a acestui fapt, există riscul ca, terapeutic, să se producă lesne o creştere a volumului de lichid extracelular. Aceasta trebuie să tempereze pe cei care au „perfuzia totdeauna la mînă".

2. Sporirea lichidului extracelular se face, în bună măsură, pe seama apei endogene, fără sodiu, reţinută în organism; această apă „liberă de sodiu" scade concentraţia de sodiu extracelular şi produce hipotonie osmotică. Iată de ce hipotonia este mai frecvent întîlnită decît hipertonia şi de ce este relativ frecvent produsă prin diluţie (diluţională). Tratamentul nu trebuie să accentueze hipotonia, confundîndu-se o hiponatremie diluţională cu o pierdere (depleţie) adevărată de sodiu.

3. Pentru ca activitatea vitală a membranei celulare să se păstreze, nu pot exista gradiente osmotice între compartimentele lichidiene majore. Aceasta are drept urmare că orice variaţie în concentraţia unuia dintre componentele principale va produce, în mod obligatoriu, o modificare importantă atît extra-, cît şi intracelular. De aceea nu se poate stabili un paralelism perfect între concentraţia plasmatică a unui ion şi cantitatea lui totală; cîteodată, între conţinutul total al corpului şi concentraţia plasmatică a ionului respectiv se produc variaţii în direcţii opuse. Iată de ce încercările de substituire nu se pot baza, totdeauna, pe calcule precise. În plus, tratamentul declanşează reacţiile organismului, ceea ce face ca instantaneul stabilit prin calcul să se schimbe de la un moment la altul.

4. Pentru organism, primordială este menţinerea volumului sanguin şi de aceea reflexele declanşate de volum-receptori sînt mai intense decît cele plecate de la receptorii osmotici (osmoreceptorii). Astfel, volumul va fi de multe ori menţinut chiar în dauna tonicităţii lichidelor corpului.

5. Nu trebuie omisă cercetarea cauzei care a produs dereglarea şi trebuie înţelese modalităţile de apariţie a dezechilibrului. Pentru diagnostic şi tratament, acestea au o importanţă mai mare decît constatarea dezechilibrului propriu-zis şi stabilirea intensităţii, cifrice, a anomaliilor biochimice.

6. Tratamentul cel mai fiziologic de reechilibrare hidroelectrolitică este cel pe cale orală, deoarece riscurile de supraîncărcare hidrică sînt mult mai mici. O reechilibrare corectă este, de obicei, imposibilă fără asigurarea unui metabolism

Scanned with OKEN Scanner

energetic normal; aceasta reprezintă un alt motiv de insistat în hrănirea şi hidratarea pe cale normală a bolnavului, cunoscute fiind dificultăţile şi riscurile alimentaţiei parenterale.

I. *METABOLISMUL HIDROELECTROLITIC*

A. *Cîteva recapitulări fiziologice*

Pentru a nu repeta noţiuni în general binecunoscute, prezentăm în fig. 1 repartiţia fluidelor în organism, iar în tabelul I bilanţul hidric în 24 de ore.

De la un individ la altul există variaţii în funcţie de cantitatea de grăsime din organism, obezii avînd o cantitate de apă mai redusă şi fiind astfel mai periclitaţi în caz de pierderi lichidiene, decît indivizii cu o musculatură bine dezvoltată.

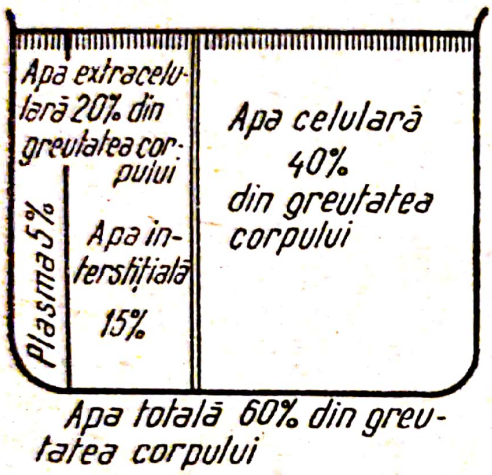


Fig. 1. — Repartiţia apei în organism (după Statland, modificată).

Apa endogenă are o importanţă deosebită în stările patologice. A nu ţine seama de această sursă de apă, adică a calcula cîştigul de apă al organismului numai după ingestie (sau după administrarea parenterală) reprezintă o mare greşeală terapeutică.

În mod normal, apa endogenă nu este reţinută în organism, deoarece intervin mecanismele de reglare a volumului şi a osmolarităţii, pe care, schematic, le prezentăm în fig. 2.

Tabelul I (după Bland)

Aport de apă în 24 de ore		Pierderi de apă	
Ingestie orală de apă (în medie)	1 300 ml	Urină (în medie)	1 500 ml
		Scaun (în medie)	200 ml
Apă în alimente (în medie)	1 000 ml	Pierderi insensibile (în medie):	
		— plămîni	300 ml
Apă de oxidaţie (în medie)	300 ml	— piele	600 ml
Total	2 600 ml	Total	2 600 ml

În multe stări patologice aceste mecanisme de reglare nu mai funcţionează normal şi astfel se reţine apă endogenă, liberă de sodiu, deci osmolaritatea extracelulară diminuează.

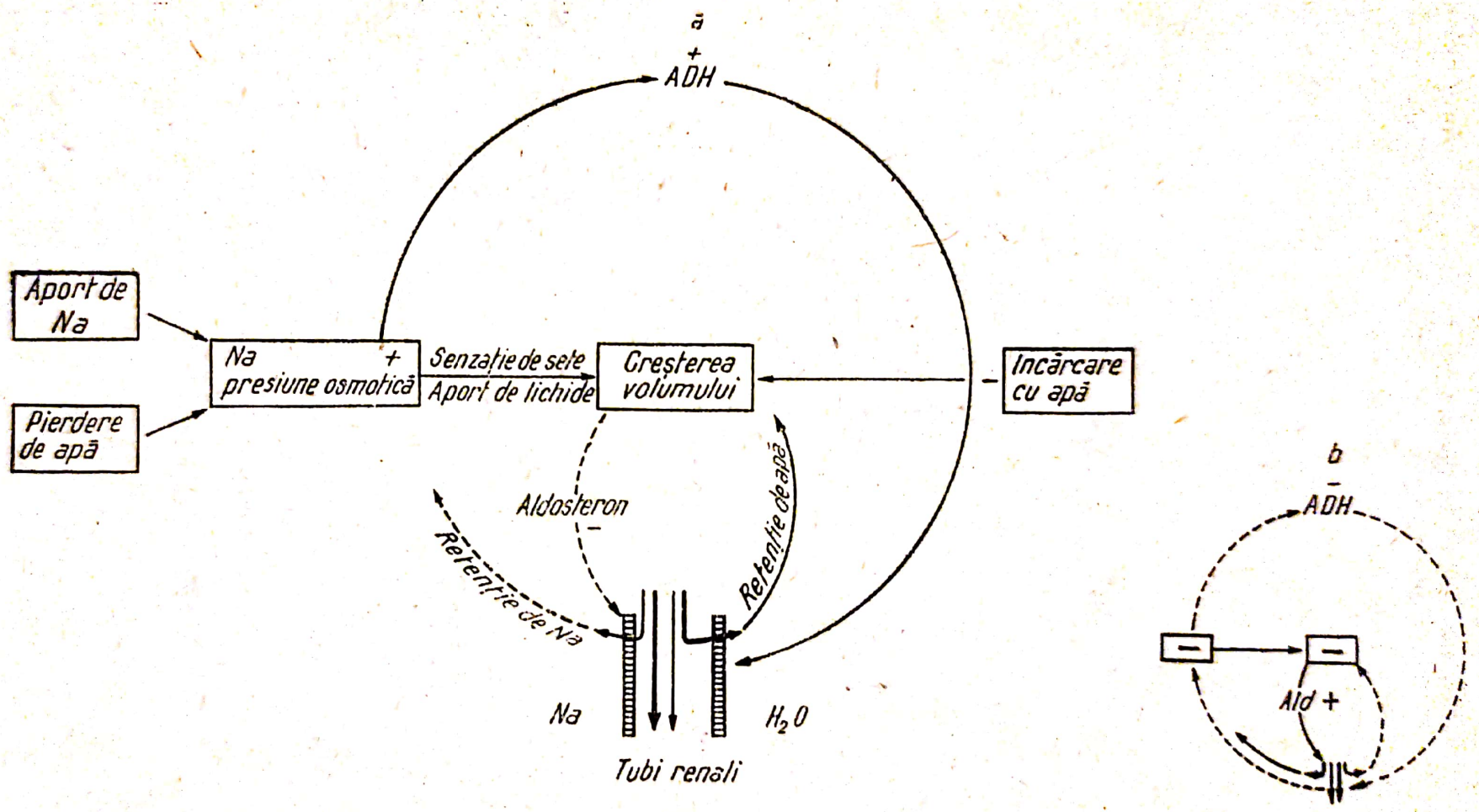


Fig. 2. — Reglarea volumelor lichidiene și a presiunii osmotice. *a* — creștere de Na^+; sporirea formării de hormon antidiuretic hipofizar; retenție de apă; micșorarea formării de aldosteron; *b* — scădere de Na^+: micșorarea formării de hormon antidiuretic hipofizar; exsicoză; creșterea secreției de aldosteron (după R. S. Mach).

În plus, în multe stări patologice geneza de apă endogenă este crescută (de exemplu, în starvaţie, traumatism etc.).

Concentraţiile intra- şi extracelulare ale electroliţilor sînt prezentate în fig. 3.

Suma cationilor este egală cu cea a anionilor : 155 mEq/l. Osmolaritatea celor două compartimente lichidiene (intracelular şi extracelular) este, de asemenea, egală : 310 mosm/l. Dată fiind însă diferenţa totală de volum (circa 12 l apă extracelulară şi circa 30 l apă intracelulară), repartiţia osmolarităţii poate fi reprezentată ca în fig. 4.

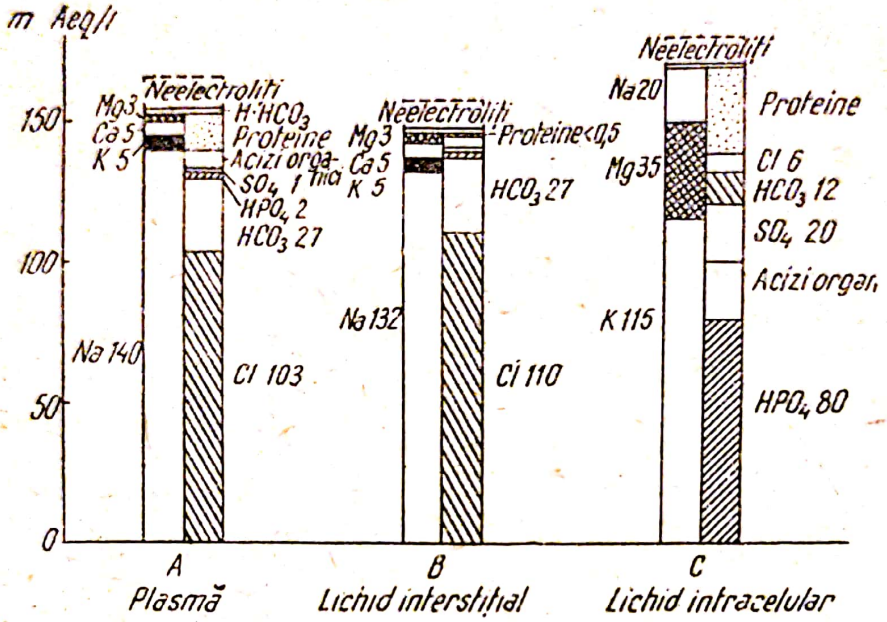


Fig. 3. — Conţinutul electroliţilor (în mEq/l) în lichidul extracelular (plasmă şi lichid interstiţial) şi lichidul intracelular (după R. S. Mach).

Trebuie subliniat că ionul sodiu este cationul care predomină extracelular, iar potasiul—intracelular ; totuşi, cantitatea totală de sodiu din apa intracelulară nu trebuie neglijată, dat fiind volumul ei apreciabil.

B. *Clasificarea tulburărilor hidroelectrolitice*

1. Modificările de volum extracelular. Organismul reacţionează, în primul rînd, la *modificările volumului sanguin*, expresie a variaţiilor volumului lichidului extracelular ; stări patologice vor apărea atît în creşterile volumului extracelular cît, mai ales (şi imediat), în cazul scăderilor acestui volum.

a) *Scăderea volumului extracelular.* Volumul lichidului extracelular poate să scadă prin : pierdere de apă efectivă în însuşi interiorul corpului ; pierdere propriu-zisă de apă (deshidratarea-desicare sau adevărata desicare) ; pierdere de apă şi electroliţi (în primul rînd de sare).

b) *Creşterea volumului extracelular.* Volumul lichidului extracelular poate să crească într-o serie de circumstanţe patologice care generează edem, ca şi în intoxicaţia cu apă.

2. Modificările osmolarităţii. În al doilea rînd, organismul reacţionează la *modificările osmolarităţii lichidelor corpului* — hipertonie sau hipotonie osmotică. Majoritatea circumstanţelor patologice în clinica medicală duc la hipotonie osmotică, motiv pentru care recunoaşterea şi corectarea acestei anomalii au o însemnătate deosebită. Numai cîteva condiţii ca deshidratarea adevărată, diabetul insipid hipofizar sau renal, diabetul zaharat, hrănirea prin tub intestinal etc. produc hipertonie osmotică.

3. Variaţiile potasiului. În al treilea rînd, viaţa este periclitată de *modificările concentraţiei potasiului* în apa extracelulară şi în apa intracelulară.

4. Dereglările echilibrului acidobazic. În al patrulea rînd, în ordinea importanţei pentru organism, vin dereglările echilibrului acidobazic.

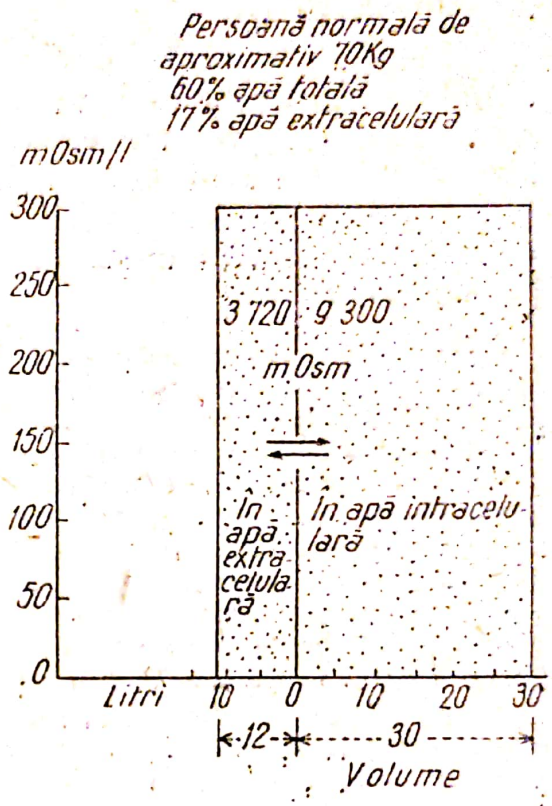


Fig. 1. — Volumul şi osmolaritatea la un individ normal de 70 kg (după R.S. Mach).

II. *TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC*

Acest subiect a constituit, pînă de curînd, unul din cele mai neînţelese capitole ale fiziopatologiei şi, în consecinţă, ale tehnicii de reechilibrare.

Se ştie că, în mod normal, pH-ul serului sanguin oscilează în limite strînse : 7,35-7,45. Cifrele de pH de 7,0 (după unii autori de 6,8) şi de 7,8 reprezintă limitele variaţiilor compatibile cu viaţa. După cum se vede, pH-ul sanguin este slab alcalin. Se vorbeşte de alcaloză, cînd pH-ul sîngelui este crescut, şi de acidoză, cînd pH-ul este scăzut. Dacă pentru prima noţiune termenul corespunde realităţii, pentru cea de-a doua el este însă convenţional, deoarece, în fapt, este vorba de un *pH mai acid* decît un pH normal, dar nu de un pH cu adevărat acid (electroneutralitatea 7,0 fiind limita acidozei compatibile cu viaţa sau foarte aproape de această limită).

Unii autori preferă termenii de acidemie şi alcalemie pentru modificările pH-ului. Prin acidoză şi alcaloză (gazoasă sau metabolică) înţeleg acele modificări ale raportului HCO_3^-/H_2CO_3 care nu schimbă pH-ul. Mai des, însă, se întrebuinţează denumirea de acidoză sau alcaloză metabolică compensată, cînd pH-ul nu este modificat, şi decompensată, cînd au loc variaţii ale pH-ului.

Dintre sistemele-tampon, raportul HCO_3^-/H_2CO_3 are o importanţă centrală în reglarea echilibrului acidobazic. Nu trebuie să se uite însă că el nu oglindeşte perfect echilibrul acidobazic; numai concentraţia ionului de hidrogen, exprimată în formula logaritmică a pH-ului, exprimă variaţiile acestui echilibru.

Poziţia centrală a sistemului-tampon HCO_3^-/H_2CO_3 se explică prin faptul că sursa de CO_2 a organismului (prin hidratare: H_2CO_3; prin ionizare: HCO_3^-) este practic infinită; de asemenea, datorită existenţei unor receptori foarte sensibili, care permit reglarea respiratorie promptă a pCO_2 arterial, precum şi datorită mecanismului renal, care asigură reabsorbţia de bicarbonat.

Van Slyke şi Cullen au introdus ca metodă de cercetare determinarea *rezervei alcaline*. Termenul acesta nu poate fi considerat deosebit de fericit. Pe de o parte, pretează la confuzie cu totalul tampon al corpului (sau bază-tampon a lui Singer şi Hastings), iar pe de altă parte rezerva alcalină nu înseamnă cantitatea de baze, ci cantitatea de CO_2 plasmatic care se combină cu bazele sub formă de bicarbonaţi. Cînd au folosit denumirea de rezervă alcalină, Van Slyke şi Cullen au înţeles bazele combinate cu bicarbonaţii şi care sînt disponibile în caz de invazie de acizi puternici ai organismului. Termenul folosit de unii autori, şi anume de *putere de combinare a bioxidului de carbon*, exprimă mai just ideea autorilor. Bland vorbeşte mai simplu de concentraţia plasmatică de ion bicarbonic sau de bicarbonat (normal în jurul a 27 mEq/l).

Determinarea rezervei alcaline oferă informaţii asupra numărătorului din raportul HCO_3^-/H_2CO_3. Se ştie însă că pH-ul plasmatic depinde de raport (normal 20 : 1). Utilitatea determinării rezervei alcaline este, deci, limitată. Cifra bicarbonatului plasmatic poate fi scăzută, dar pH-ul poate fi normal, dacă există şi o scădere a acidului carbonic; astfel, proporţia de 20 : 1 se păstrează (şi invers). De aceea, pentru un diagnostic corect al perturbării echilibrului acidobazic, numai stabilirea concentraţiei de bicarbonat nu ajunge, ci este nevoie de determinarea fie a pH-ului şi a pCO_2, fie a pH-ului arterial şi a CO_2 total. Astfel, conform ecuaţiei lui Henderson-Hasselbach, $pH = 6{,}10 \times \log. \frac{HCO_3^-}{0{,}301\ pCO_2}$, cunoscîndu-se doi termeni, se poate afla şi al treilea.

Cu toate lipsurile sale, cercetarea rezervei alcaline nu trebuie abandonată, cu atît mai mult, cu cît, din punct de vedere tehnic, este relativ lesnicioasă. Coroborată cu datele clinice, determinarea rezervei alcaline dă informaţii diagnostice utile, mai ales în acidozele şi alcalozele metabolice.

Expresia unei alte confuzii o găsim în propoziţia curent folosită: „rinichiul combate acidoza prin conservarea bazei". În realitate, rinichiul combate acidoza prin eliminarea ionului care o produce, ionul de hidrogen. Altă expresie asemănătoare este următoarea: „sinteza renală de amoniu conservă baza". În realitate, sinteza de amoniu permite tot excreţia de hidrogen, amoniacul (NH_3) devenind ion de amoniu (NH_4^+). Unii autori (Elkinton, Bland) preferă să înlocuiască denumirea de echilibru acidobazic cu aceea de control al ionului de hidrogen. Ei con-

Scanned with OKEN Scanner

centrează astfel, de la început, atenţia asupra cauzelor care cresc sau scad concentraţia ionului de hidrogen şi asupra mecanismelor de reglare care urmăresc menţinerea unei concentraţii normale.

De aceea, ca şi pentru ceilalţi ioni, studiul echilibrului acidobazic trebuie început cu înţelegerea metabolismului ionilor de hidrogen. Zilnic nasc în organismul unui adult normal, la o dietă normală, 50-70 mEq ioni de hidrogen prin: 1) catabolismul incomplet al grăsimilor şi hidrocarbonatelor; 2) oxidarea aminoacizilor care conţin sulf în proteină; 3) metabolismul grupărilor cationice care metabolizează reziduurile fosfatice ale proteinelor (Elkinton). Hidrogenul, odată apărut, reacţionează imediat cu sistemele-tampon şi este astfel transportat.

Eliminarea ionului de hidrogen depinde de calea pulmonară (mai promptă) şi de calea renală. De fapt, numai rinichiul elimină ionii hidrogen ca atare. Plămînii reduc concentraţia acidului carbonic din sînge ($CO_3H_2 \rightleftarrows CO_2 + H_2O$), dar elimină numai CO_2 şi, în parte, H_2O. Plămînul modifică astfel raportul HCO_3^-/H_2CO_3, scăzînd prompt numitorul. Este reacţia imediată a organismului la invazia de ioni de hidrogen. Într-un al doilea timp, intervine rinichiul care restabileşte echilibrul, eliminînd ionul de hidrogen în felul următor:

1. Sub forma ionilor de hidrogen liberi, obişnuit în cantitate foarte mică; abia la un pH urinar de 4, ionii de hidrogen liberi ating cifra de 0,1 mEq/l.

2. Sub forma ionilor de hidrogen tamponaţi (aproape totalitatea): a) tamponaţi prin producerea de amoniu în tubi: în mod normal, 30—50 mEq/24 de ore; în caz de acidoză, 60—100 mEq/24 de ore; b) tamponaţi prin transformarea în tubi a fosfatului dibazic în fosfat acid; aceasta se face prin fixarea unui ion de hidrogen pe fosfatul dibazic.

3. Sub forma acizilor organici (de exemplu, acidul uric). Ultimele două forme alcătuiesc aciditatea titrabilă a urinii, care este de 20—25 mEq/24 de ore, în mod normal, şi de 30—40 mEq/24 de ore, în caz de acidoză.

Tulburările în metabolismul ionului de hidrogen, ca şi anomaliile de eliminare pulmonară sau renală, primitive sau secundare dereglării raportului HCO_3^-/H_2CO_3, pot fi sintetizate după cum reiese din tabelul II.

Există însă şi acidoze sau alcaloze mixte, în care se combină mecanismul respirator cu cel metabolic, iar în alte cazuri o acidoză metabolică se poate asocia cu o alcaloză respiratorie (exemplul tipic este cel al intoxicaţiei salicilice).

Tabelul II (după Rapin şi Pocidalo)

Exemple de circumstanţe etiologice	Tulburarea primitivă	Modalitatea de compensare	pH-ul	Denumirea uzuală
Perfuzii de bicarbonat de sodiu Vărsături incoercibile	Creşterea bicarbonaţilor	pCO_2 crescut	Normal	Alcaloză metabolică compensată
Aspiraţie gastrică Depleţie potasică		pCO_2 nemodificat sau crescut insuficient	Crescut	Alcaloză metabolică decompensată
1. Exces de acizi fiçşi: acidocetoză diabetică, insuficienţă renală, anoxie, starvaţie prelungită, şoc prelungit	Diminuarea bicarbonaţilor	pCO_2 diminuat	Normal	Acidoză metabolică compensată
2. Pierderi de baze: tubulopatii cronice, fistulă pancreatică, sindrom coleriform		pCO_2 insuficient diminuat	Scăzut	Acidoză metabolică decompensată
Hiperventilaţie alveolară 1. Prin leziune centrală (hemoragie meningiană, tumoare a trunchiului cerebral) 2. Secundară hipoxiei (prin atelectazie, pneumopatie acută)	Scăderea pCO_2	Bicarbonaţii diminuaţi	Normal	Alcaloză respiratorie compensată
		Bicarbonaţii normali sau diminuaţi în măsură insuficientă	Crescut	Alcaloză respiratorie decompensată
Hipoventilaţie alveolară Paralizia muşchilor respiratorii (poliomielită, sindrom Guillain-Barré, miastenie) Emfizem pulmonar Depresiune toxică a centrilor respiratori	Creşterea pCO_2	Bicarbonaţii crescuţi	Normal	Acidoză respiratorie compensată
		Bicarbonaţii normali sau crescuţi în mod insuficient	Coborît	Acidoză respiratorie decompensată

Scanned with OKEN Scanner

În tulburările hidroelectrolitice şi ale echilibrului acidobazic terapia are o anumită ordine, în funcţie de urgenţa reechilibrării funcţiilor tulburate. Astfel, după Moore, această ordine este următoarea : 1) restabilirea volumului sanguin ; 2) restabilirea presiunii coloidosmotice ; 3) reechilibrarea acidobazică ; 4) normalizarea presiunii osmotice totale ; 5) normalizarea concentraţiei potasiului ; 6) înlocuirea pierderilor de apă şi electroliţi şi menţinerea lor la valori normale ; 7) asigurarea caloriilor necesare.

Hipertonia osmotică

Nu este prea frecvent întîlnită în clinica medicală. Apare tipic în două circumstanţe uşor de recunoscut : 1) pierderea de apă (fără pierdere de electroliţi) — aşa-zisa deshidratare adevărată ; 2) creşterea concentraţiei osmotice a plasmei, prin încărcare cu substanţe în soluţie.

În ambele cazuri, hipertonia osmotică produce, din punct de vedere clinic, aşa-numita „reacţie de deshidratare", care constă în febră, pierderea cunoştinţei, delir, confuzie, ajungînd, uneori, pînă la comă. În hipertonia prin deshidratare, volumul sanguin diminuează o dată cu pierderea de apă extra- şi intracelulară. În hipertonia de supraîncărcare osmotică, însă, volumul sanguin nu se modifică. Ca urmare, în primul caz oliguria este de regulă, în al doilea, însă, diureza este doar moderat redusă.

1. Deshidratarea adevărată sau deshidratarea-desicare. Pierderea de apă fără pierdere de electroliţi nu este frecventă. Este adevărata deshidratare. Sînt autori, ca Moore, de exemplu, care cred că termenul acesta ar trebui rezervat numai pentru această stare, deoarece utilizarea denumirii de deshidratare şi pentru pierderile mixte de apă şi electroliţi ar putea crea confuzii.

În adevărata deshidratare se pierde apă, fără electroliţi. Exemplul clasic este cel al omului rătăcit fără apă în deşert, sub soarele arzător. În clinică, pierderi de apă fără electroliţi nu se produc decît pe cale pulmonară. Se ştie că, în mod normal, plămînii elimină zilnic circa 500 ml apă, fără electroliţi. În caz de dispnee, pierderile acestea cresc în mod apreciabil, iar dacă se adaugă şi febra, ele pot ajunge la circa 2 500 ml/zi. Traheostomia, frecvent efectuată la comatoşi, creşte şi mai mult eliminarea pulmonară de apă. Or, traheostomia se face, adesea, tocmai la bolnavii la care a dispărut posibilitatea de a-şi exprima setea şi de a bea singuri.

Scanned with OKEN Scanner

O altă formă de deshidratare, care poate duce la hipertonie osmotică, este aceea produsă de unele pierderi de lichide hipotone : transpiraţie, sucurile tubului digestiv (vărsături, diaree, fistule intestinale, aspiraţie pe tub gastric sau intestinal). În această situaţie, faptul că se pierde proporţional mai multă apă decît sare poate duce, uneori, la hipertonie osmotică. În fapt, aşa cum vom arăta, hipertonia este rară în aceste cazuri. De asemenea, diabetul insipid hipofizar, ca şi aşa-zisul diabet insipid renal pot creşte presiunea osmotică şi pot produce, uneori, un sindrom de deshidratare.

De mai mulţi ani se acceptă în clinică clasificarea lui Marriott, care descrie astfel tabloul simptomatologic al deshidratării uşoare, moderate şi severe :

În *deshidratarea uşoară*, pierderile de apă sînt de aproximativ 2% din greutatea corpului. Primul semn este setea, consecutivă hipertoniei osmotice. O vreme setea poate fi singurul simptom.

În *deshidratarea medie*, pierderile ating 5% din greutatea corpului. Aşa cum remarcă Statland, această situaţie se întîlneşte, de obicei, la bolnavi care au cel puţin 3—4 zile de evoluţie înainte de a fi spitalizaţi. Setea este mai marcată decît în deshidratarea uşoară. Mucoasele sînt uscate şi vorbirea este dificilă. Secreţia glandelor lacrimale încetează. Bolnavul este neliniştit, slăbit, cu febră moderată, tahicardie şi oligurie. Cînd funcţia renală este bună, densitatea urinară atinge sau depăşeşte 1 033.

În *deshidratarea severă*, pierderile ating 8%. Se adaugă la semnele de mai sus fenomene importante neuropsihice : neliniştе marcată, confuzie, delir, manie, comă. Pielea, foarte uscată, rămîne „largă" şi face cute. Temperatura creşte mult, în timp ce tensiunea arterială scade (prin diminuarea marcată a volumului sanguin). Totuşi, tabloul de insuficienţă circulatoare acută nu apare decît în final, deoarece fenomenele se instalează, de obicei, încet. Răsunetul intracelular al pierderilor de apă (care ajung la 5—10 l) produce moartea.

Pierderea de apă fără pierdere de sare duce la o hemoconcentraţie globală : a hematiilor (creştere concomitentă a hematocritului şi a hemoglobinei), a leucocitelor, a proteinelor plasmatice, a tuturor substanţelor aflate în soluţie în lichidul extracelular, în primul rînd a sodiului şi a clorului, responsabile de creşterea presiunii osmotice şi, ca urmare, de hipertonie. Se poate ajunge în asemenea cazuri la o osmolaritate de 350 mosm/l sau mai mult.

Aceste modificări produc aşa-numita reacţie de deshidratare. Scăderea volumului sanguin are ca urmare o mai mare

Scanned with OKEN Scanner

retenţie de sodiu, prin intervenţia aldosteronului asupra tubului renal. Dar o dată cu sodiul se reţine, renal, şi apa, de care în această situaţie organismul are atîta nevoie. Transpiraţia încetează. Creşterea proteinelor plasmatice scoate apa din compartimentul interstiţial, mai sărac în proteine, iar creşterea osmolarităţii scoate apa din celule. Osmolaritatea devine în scurt timp aceeaşi de ambele părţi ale membranei celulare. În adevărata deshidratare, se pierde aşadar apă din ambele compartimente — extra- şi intracelular. În plus, din celule se mai pierde şi potasiu, magneziu, fosfaţi şi proteină. Distrugerea unora din celule poate constitui şi în acest caz o sursă de apă endogenă.

Tratamentul constă în a administra apă în cantitate corespunzătoare pierderilor. În mod obişnuit, aceasta se realizează prin soluţii de glucoză izotonice în perfuzie intravenoasă. Se ştie că glucoza fiind metabolizată în organism în felul acesta se introduce apă. Criterii pentru înlocuirea cantitativă a lichidelor pierdute ne poate oferi determinarea hematocritului.

Se ştie că, în mod normal, hematocritul este de aproximativ 44 %, adică la 100 ml sînge aproximativ 44 ml reprezintă volumul hematiilor. Volumul sanguin este considerat : 7 % din greutatea corporală, la un bărbat (cu variaţii de la 6, la obezul scund, la 7,5 % la atlet) şi de 6,5 %, pentru femei (limitele variind de la 5,5 la 7,5 %). În cazul unui bolnav tipic, de 70 kg, cu constituţie normală şi care prezintă un hematocrit de 55, se poate nota cu S — volumul sanguin normal în ml, cu H — volumul normal al hematiilor în ml, cu P — volumul plasmatic în ml, cu G — greutatea corporală. Cum S este de 7 % din G şi cum G este de 70 kg, rezultă că S este 4 900 ml. La un hematocrit de 44 %, H este deci 2 156 ml (44 % din S); prin diferenţă, se obţine P, adică 2 744 ml.

În cazul unui bolnav cu pierdere marcată de apă şi al cărui hematocrit ajunge la 55%, reiese că volumul sanguin (S_1) va fi de numai 3 920 ml, hamatiile rămînînd în aceeaşi cantitate de 2 156 ml, deoarece nu s-a pierdut sînge; acest rezultat se obţine înlocuind în formula $H \cdot \frac{44}{100} = S$ datele cunoscute, adică : $2\,156\,\frac{55}{100} = S_1$.

În cazul luat drept exemplu, volumul sanguin va fi cu 980 ml mai mic decît normal. Aşa cum am arătat însă în fig. 1, volumul sanguin nu reprezintă decît 1/3 din volumul interstiţial. Or, în procesul de deshidratare apa se pierde din ambele compartimente mari (extra- şi intracelular). Pierderile în acest caz trebuie considerate ca fiind deci de cel puţin 3 000 ml pentru volumul extracelular, plus pierderea intracelulară. Pentru a repara pierderile pe care bolnavul le-a avut pînă la spitalizare şi care cer în primul rînd atenţie, se începe cu această cantitate,

Scanned with OKEN Scanner

dar la aceasta trebuie calculate pierderile de apă pe care bolnavul continuă să le aibă zilnic. Înlocuirea nu se va face brusc, ci treptat, pentru a nu supraîncărca circulația. Restabilirea rapidă a diurezei la scurt timp după începerea tratamentului confirmă diagnosticul și este un prețios ghid al continuării hidratării.

Calculul reechilibrării se poate baza și pe determinarea concentrației sodiului sau a osmolarității. Moore citează următorul exemplu : o femeie obeză de 60 kg, cu apa totală din corp de 40 % (adică 24 l), are, prin pierdere de apă, un sodiu crescut la 160 mEq/l (sau o osmolaritate de 330 mosm/l). Aceasta înseamnă o pierdere de 15 % din apa corpului, deoarece concentrația substanțelor în soluție a crescut cu 15 %. Deficitul ar fi deci de 3 600 ml, care trebuie înlocuiți, peste pierderile zilnice.

2. Hipertonia osmotică prin administrare excesivă de substanțe solvate. Acest sindrom hidroelectrolitic este și mai rar întîlnit în clinica medicală. Apare îndeosebi la bolnavii care sînt hrăniți prin tub intestinal. Acești bolnavi primesc mai multe substanțe în soluție (electroliți și neelectroliți) decît apă, deoarece li se administrează soluții hipertone. Fiind bolnavi în stare de inconștiență, nu se plîng de sete. Hipertonia aceasta se aseamănă cu pierderile predominante de apă față de electroliți din diabetul insipid hipofizar și din diabetul insipid renal. Aici însă nu este vorba de o pierdere predominantă sau exclusivă de apă, ci de o încărcare cu substanțe în soluție. Volumul lichidului extracelular în hipertonia osmotică prin acest mecanism nu este mult scăzut și adeseori este normal.

Tabloul clinic al acestei forme de hipertonie osmotică se aseamănă mult cu cel descris mai înainte. O excepție importantă pentru diagnostic o face însă diureza, care nu scade, ci, dimpotrivă, crește. Menținerea diurezei cu toată hipertonia scade, uneori, volumul lichidului extracelular. Este o diureză osmotică declanșată de osmolaritatea crescută și care constituie un factor agravant important, deoarece, o dată cu electroliții, se elimină și apa, crescînd hipertonia. Nu mai există însă un paralelism între concentrația plasmatică a electroliților și hematocrit. Nefiind vorba de o pierdere de apă din plasmă, numărul de hematii rămîne aproape normal, pe cînd osmolaritatea crește apreciabil.

Acest sindrom apare cu atît mai ușor, cu cît există o deficiență renală prealabilă. În acest caz, funcția de concentrație a rinichiului nu este satisfăcătoare și astfel se pierde multă apă împreună cu substanțele solvate, al căror exces trebuie eliminat.

Tratamentul impune și aici administrarea de apă. În felul acesta se acoperă necesitățile diurezei și se poate elimina excesul

Scanned with OKEN Scanner

de substanţe în soluţie. În acelaşi timp, însă, este imperios necesar să se oprească administrarea de electroliţi şi neelectroliţi în soluţie prin tubul intestinal de alimentare.

Hipotonia osmotică

Hipotonia osmotică este relativ frecvent întîlnită în patologia medicală.

Hipotonia osmotică apare prin : 1) pierdere mixtă de apă şi electroliţi ; 2) fuga sodiului din spaţiul extracelular în lichidul intracelular (în schimb cu potasiul) ; 3) aşa-numita „intoxicaţie cu apă". Deoarece cationul extracelular cel mai important şi care asigură tonicitatea normală este sodiul, hipotonia osmotică este tratată de unii autori sub denumirea de hiponatremie, iar scăderea concentraţiei sodiului recunoaşte, la rîndul ei, două mecanisme principale : 1) prin pierdere şi 2) prin diluţie.

Modalitatea de apariţie a hipotoniei osmotice este mult mai complexă decît cea a hipertoniei. În patogeneza hipotoniei se combină mecanismele care declanşează pierderea de sodiu sau diluţia cu reacţiile organismului declanşate, în primul rînd, de receptorii de volum. Stimulii porniţi de la aceşti receptori sînt mai puternici decît cei care au ca punct de plecare osmoreceptorii. Astfel volumul extracelular este menţinut, dar tonicitatea scade. În plasmă intră lichid interstiţial, mai sărac în proteine şi mai ales apă din spaţiul intracelular, aşa-numita „apă fără sodiu", care diminuează concentraţia extracelulară a acestui cation. Starvaţia, care, de regulă, însoţeşte sau complică bolile în care apare sindromul, furnizează, de asemenea, un surplus de apă „fără sodiu", prin oxidarea proteinelor şi grăsimilor. Deoarece nu sînt compatibile cu viaţa celulei gradiente osmotice între sectoarele hidrice ale organismului, potasiul iese din celulă, dar prin aceasta nu se restabileşte osmolaritatea normală. Este suficientă o diureză de 500 ml, pentru ca orice surplus de potasiu să fie rapid eliminat din sectorul extracelular. În acelaşi timp, hiperaldosteronismul, declanşat de reducerea de volum, elimină potasiul, pe cînd sodiul filtrat prin glomeruli este reabsorbit prin tubi, aproape în totalitate. Prin secreţiile tubului digestiv se elimină, în continuare, sodiu, clor şi potasiu. Hipersecreţia hormonului antidiuretic are acţiune de retenţie concomitentă a apei şi astfel hipotonia se accentuează.

Se înţelege că o ingestie liberă sau crescută de apă în această situaţie şi mai ales administrarea de soluţii neelectrolitice pe cale parenterală accentuează, apreciabil, hipotonia. Este cunoscută, de multă vreme, hipotonia muncitorilor care transpiră mult şi care beau apă (şi nu soluţii electrolitice) ; hipotonia se instalează, cu toate că prin transpiraţie se pierde un lichid care faţă de plasmă este net hipoton, deci se elimină mai multă apă decît sodiu.

Evoluţia acestui sindrom hidroelectrolitic cere un interval de timp, mai ales datorită faptului că efectele umorale nu sînt foarte prompte. Tocmai de aceea hipotonia osmotică este mult mai des întîlnită în stări subacute sau cronice. Înţelegerea dina-

micii acestor procese explică de ce se poate întîlni, inițial, o tendință la hipertonie osmotică, dar în scurt timp apare hiponatremia. Sub acțiunea terapiei însă și la scurt timp după ce se restabilește volumul circulator normal, printr-o diureză apoasă, rinichiul intervine pentru normalizarea osmolarității. Astfel, cantitatea de sodiu care pare la început necesară pentru restabilirea natremiei va fi totdeauna în realitate mai mică, deoarece surplusul relativ de apă este eliminat, pe măsură ce fluxul renal redevine fiziologic.

Hipotonia osmotică apare chiar și în *hemoragiile acute*. La 2—6 ore după acestea se instalează hemodiluția, reacție compensatoare binecunoscută, care restabilește, în parte, volumul sanguin.

1. Pierderile de apă și de electroliți. Cele mai frecvente cazuri de hipotonie osmotică și de scădere a volumului extracelular sînt întîlnite în urma pierderii de apă și de electroliți. Termenul de deshidratare, folosit cîndva și pentru această dereglare hidroelectrolitică, nu corespunde întru totul și poate duce la confuzie cu adevărata deshidratare, adică cu pierderea de apă fără pierdere de electroliți. Cea mai periculoasă dintre confuzii ar fi, după Moore, aceea că termenul de deshidratare folosit pentru aceste depleții mixte dă impresia că s-a pierdut numai apă și s-ar putea să se scape din vedere că terapia de substituire trebuie să cuprindă și electroliți.

Cunoașterea cauzelor care duc la pierderi de apă și de electroliți ușurează recunoașterea sindromului. Apa și electroliții se elimină din organism pe căile gastrointestinală, renală și cutanată.

α) *Pierderile prin tractul gastrointestinal* pot fi : a) de suc gastric, cu aciditate mult crescută (prin vărsături) ; b) de suc gastric cu aciditate scăzută (prin vărsături) ; c) de conținut de intestin subțire (prin aspirație sau fistulă) ; d) de conținut de intestin gros (prin diaree).

Trebuie remarcat că majoritatea acestor pierderi de apă și electroliți prin tractul gastrointestinal perturbează echilibrul acidobazic, în sensul unei acidoze. Numai vărsăturile cu suc gastric foarte acid pot produce alcaloză (și hipocloremie).

β) *Pierderile renale patologice* se pot produce prin : a) boli tubulare (în perioada de remisiune a insuficienței renale ; în perioada de remisiune a obstrucției urinare ; în nefrita care pierde sare) ; b) diureză osmotică, adesea în combinație cu una din bolile tubulare (în diabetul zaharat ; în ureterosigmoidostomie ; în uropatia obstructivă ; în hrănirea artificială pe tub intestinal) ; c) boli endocrine cu răsunet renal (diabetul insipid ;

Scanned with OKEN Scanner

insuficienţa corticosuprarenală); d) activitate necorespunzătoare a receptorilor de volum; e) acidoză metabolică; f) administrare excesivă de diuretice (mercuriale sau sulfamidice).

Unele din acestea (în special cele de la punctul *b* şi diabetul insipid) pot fi însoţite şi de hipertonie osmotică, permanent sau numai pînă la apariţia reacţiilor de compensare din partea organismului.

γ) *Pierderi cutanate prin transpiraţie* : apar vara, la bolnavii inconştienţi pe care familia sau personalul medical îi învelesc de teamă „să nu răcească", la muncitorii care lucrează la temperaturi ridicate.

Pierderile de apă şi electroliţi se pot produce şi în interiorul corpului. Aşa se întîmplă în ocluzia intestinală, în arsuri, cînd se produce o „sechestrare" de apă şi electroliţi în anumite regiuni ale corpului.

Tabloul clinic al pierderilor de apă şi electroliţi depinde, în foarte mare măsură, de viteza cu care se produc. Cînd pierderile sînt rapide, insuficienţa circulatoare acută însoţeşte, de regulă, acest sindrom şi poate domina tabloul clinic, cel puţin la început. În formele subacute sau cronice, predomină însă simptomele tulburării hidroelectrolitice.

După clasificarea lui Marriott, pierderile de sare pot fi apreciate ca uşoare (pînă la 20 g deficit), moderate (aproximativ 35 g) şi grave (50 g sau mai mult).

În *pierderile uşoare*, simptomatologia se aseamănă cu starea de apatie şi astenie, pe care fiecare din noi o cunoaşte din lunile calde de vară. Bolnavul este relativ indiferent la ceea ce se petrece în jur, se plînge de cefalee şi apare tendinţa la colaps. Pierderea apetitului este frecventă. Dacă bolnavul bea multă apă, fără să înlocuiască şi pierderile de sare, poate face crampe musculare.

În *pierderile moderate*, simptomele de mai sus sînt mai accentuate, iar astenia profundă domină tabloul clinic. Anorexia se poate asocia cu greaţă şi vărsături, ceea ce agravează pierderile de sare şi apă şi produce starvaţie. Scăderea volumului sanguin va avea drept urmare o insuficienţă circulatoare prelungită, un aşa-numit „colaps prelungit". Pielea îşi pierde turgorul, globii oculari devin hipotoni, secreţia glandelor sudoripare diminuează. Reflectivitatea osteotendinoasă se reduce mult.

În *pierderile grave* de sare apare o stare stuporoasă şi, în cele din urmă, coma. Tensiunea arterială se prăbuşeşte, pulsul se accelerează. Musculatura devine atonă, reflexele dispar. Diureza, redusă şi în formele precedent expuse, poate înceta acum

Scanned with OKEN Scanner

cu desăvîrşire. Viaţa bolnavului este în pericol. Tabloul aminteşte criza addisoniană.

Pentru a înţelege în mod corect apariţia şi evoluţia hipotoniei consecutive pierderilor de apă şi electroliţi, trebuie să se ia în consideraţie multitudinea factorilor care intervin, dintre care mulţi au acţiuni antagoniste. Astfel, pe de o parte, hipotonia osmotică inhibează secreţia de hormon antidiuretic hipofizar pe calea nucleilor supraoptici; prin aceasta ar trebui să sporească eliminarea de apă pe cale renală. În acelaşi timp, intervine însă, cu rol hotărîtor, reducerea volumului extracelular. Acţionînd, probabil, prin intermediul receptorilor de volum, are drept consecinţă retenţia de apă şi sare. În cele din urmă, este mai puternică retenţia.

În urma hipotoniei osmotice a lichidului extracelular, există tendinţa ca apa să pătrundă în celule, deoarece aici presiunea osmotică este comparativ mai mare. În realitate, însă, nu se produce de loc sau numai într-o măsură redusă. Gradientele osmotice dispar rapid şi în scurt timp scade şi presiunea osmotică intracelulară, nu atît prin pătrunderea de apă din spaţiul extracelular, cît prin ieşirea cationului intracelular — potasiul — în spaţiul extracelular.

Reabsorbţia tubulară de sodiu creşte apreciabil în urma hipersecreţiei de aldosteron, dar prin scăderea volumului sanguin se reduce, în acelaşi timp, şi filtratul glomerular. Comparativ, se reţine o cantitate mai mare de apă decît de sodiu şi hipotonia persistă şi chiar se accentuează. Pe de altă parte, sodiul, deşi este reţinut renal, se pierde adesea în continuare pe cale digestivă.

Intervenţia starvaţiei concomitente, a producerii de apă endogenă şi acidoza metabolică, consecutivă consumului de grăsimi (apare acidocetoza), vin să agraveze tabloul.

Rezultatul final este o scădere apreciabilă a concentraţiei sodiului în plasmă. Cifra sodemiei nu poate indica însă depleţia totală reală de sodiu din organism, deoarece, concomitent, se pierde şi apă. Numai în cazurile în care volumul extracelular a fost readus la normal în mod greşit, înlocuindu-se numai apa (nu şi electroliţii), se poate constata cît de mare este depleţia de sodiu a întregului organism. Scăderea sodiului poate fi mai mare decît apare şi în baza măsurării presiunii osmotice (punct crioscopic, rezistivitate electrică a plasmei), deoarece creşterea concentraţiei plasmatice a corpilor cetonici, a glucozei (în caz de diabet) sau a ureei (consecutivă oliguriei) poate, pînă la un anumit punct, să micşoreze intensitatea hipotoniei osmotice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul de primă urgență în *stările acute* se adresează restabilirii cît mai precoce a volumului sanguin. Atît timp cît acesta este anormal, nu se poate ameliora nici electrolitemia. De aceea trebuie recurs la înlocuirea promptă a lichidului circulant. Se poate administra, de la început, numai soluție salină izotonică în cantitate suficientă. La tineri, acest tratament poate fi adeseori singur suficient, deoarece, o dată ce se obține un filtrat glomerular satisfăcător, se instalează o diureză hidrică care readuce, treptat, osmolaritatea la normal.

Cum în timpul perioadei de hipercatabolism și de starvație organismul pierde proteine, acestea trebuie, de asemenea, înlocuite terapeutic. Este utilă administrarea de plasmă sau de albumină concentrată.

Pentru a stabili care sînt cantitățile necesare pentru tratament, calculul se poate face în baza hematocritului, la fel ca în cazul deshidratării pure. De rîndul acesta, însă, nu se va administra o soluție neelectrolitică (adică ser glucozat izotonic), ci soluție salină izotonică.

Un punct important în tratament se referă la potasiul care trebuie înlocuit. Așa cum am arătat, celulele pierd totdeauna potasiu în cursul acestui sindrom hidroelectrolitic. În cazurile mai rare, în care, în urma pierderilor de apă și sare, apare o alcaloză metabolică (vărsături de suc gastric hiperacid), concentrația potasiului în lichidul extracelular scade, ceea ce corespunde depleției reale a organismului. În acidoză, însă, și ori de cîte ori oliguria pronunțată împiedică eliminarea potasiului, se întîlnește o hiperpotasemie, mai mult sau mai puțin accentuată, cu toate că organismul este în depleție de potasiu. În prima eventualitate, aceea a alcalozei cu hipopotasemie, potasiul trebuie administrat de la început, dacă diureza este corespunzătoare (minimum 500 ml). În acidoza cu hiperpotasemie sau ori de cîte ori există o oligurie pronunțată, se așteaptă ca diureza să se restabilească sub acțiunea terapiei inițiale cu clorură de sodiu. După 6—8 ore, însă, se începe și tratamentul depleției potasice. De altfel, urmărirea continuă a diurezei este un indiciu nu numai pentru administrarea potasiului, ci pentru întreaga conduită terapeutică. În plus, cercetarea eliminărilor de sodiu urinar (în lipsă numai a clorului), a densității și a pH-ului permite să se urmărească, pe perioade de 4—8 ore, evoluția spre normal, sub tratament.

Moore diferențiază, alături de pierderile acute de apă și electroliți, și *pierderi cronice*. Faza inițială de insuficiență circulatoare acută și tendința spre hipertonie lipsesc. Hipotonia osmotică se instalează de la început și este puternic agravată

Scanned with OKEN Scanner

de erori terapeutice (administrarea de soluţii hipotone). Simptomatologia clinică este asemănătoare în ambele forme, chiar dacă instalarea sindromului este mai puţin brutală.

Asemenea pierderi cronice de apă şi electroliţi le întîlnim în stenoza pilorică de apariţie progresivă, în diareele cronice, fistulele intestinale cronice, ca şi în unele pierderi renale. Hipotonia osmotică poate fi pronunţată, atingînd, uneori, cifre tot atît de scăzute, ca în intoxicaţia cu apă.

În asemenea cazuri tratamentul cu clorură de sodiu izotonică nu este suficient. Aici este necesară administrarea de soluţii clorurate hipertone. Cea mai comodă şi mai lipsită de riscuri este soluţia de 3%.

Calculul sodiului care trebuie înlocuit se făcea clasic în felul următor : se stabilea concentraţia sodiului în plasmă. Se aprecia cantitatea de apă totală a corpului. Deficitul pe unitatea de volum se înmulţea cu cantitatea totală de apă a corpului şi se obţinea cantitatea de sodiu necesară organismului.

Acestui sistem de calcul i se aduc, însă, pe bună dreptate, o serie de critici. Pe de o parte, concentraţia sodiului în plasmă nu poate înfăţişa adevăratul deficit de sodiu al organismului, deoarece, pe lîngă sodiu, se pierde şi apă din spaţiul extracelular, aşa cum reiese din creşterea hematocritului. Pe de altă parte, la scurt timp după încetarea tratamentului, diureza hidrică care se instalează contribuie la creşterea osmolarităţii. Astfel, necesitatea de a administra soluţii hipertone diminuează o dată cu însăşi administrarea lor.

De aceea, ar fi o greşeală să se facă toată substituţia de sodiu, calculată aşa cum am arătat, cu soluţie salină hipertonă. Se va începe tratamentul cu cel mult 300 ml soluţie de clorură de sodiu 3%, doză repetată de 2—3 ori/zi, şi se va continua apoi cu soluţie izotonă. Examenul clinic al cantităţilor de urină eliminate şi mai ales al caracteristicilor urinii conduce tratamentul. Este în special necesară multă prudenţă în terapia substitutivă cu soluţii saline hipertone, în cazul suferinţelor renale cronice, cu pierdere de apă şi electroliţi. În aceste boli (ca şi în alte circumstanţe) se combină depleţia de sodiu cu hiponatremia diluţională, despre care vom mai vorbi. Iată de ce hotărîrea de a administra soluţii hipertone în asemenea cazuri (chiar în concentraţie de 3%) trebuie luată, totdeauna, după o matură chibzuinţă.

2. Hipotonia osmotică diluţională. Apare în cursul deplasărilor reciproce ale electroliţilor principali din cele două compartimente : sodiul şi potasiul. După cum se ştie, sodiul se află

predominant extracelular, iar potasiul intracelular. Concentraţiile lor variază în sens contrar. Astfel, ori de cîte ori creşte sodiul extracelular, scade concentraţia de potasiu extracelular şi, invers, creşterea concentraţiei de potasiu extracelular reduce sodemia. În hipotonia osmotică diluţională interesează acest al doilea aspect.

Ori de cîte ori kaliemia creşte, sodiul scade. Aceasta se produce, în primul rînd, prin pătrunderea sodiului în celule. Cele mai frecvente cazuri de hiperkaliemie se explică prin ieşirea potasiului din celulă. Astfel, unul dintre cationi (sodiul) ia în celulă locul celuilalt (potasiul) şi osmolaritatea intracelulară nu se modifică. De fapt, pentru motive de izohidrie, numai 2/3 din potasiu este înlocuit de sodiu, iar 1/3 de ionul hidrogen, deoarece ieşirea potasiului din combinaţiile sale intracelulare face să rămînă un surplus anionic. Tipic, acest schimb cationic se întîlneşte în starvaţie cu caşexie, ca, de pildă, în boli cronice, după traumatisme cu distrugeri mari de ţesut, după traumatisme operatorii întinse, precum şi în acidoză, mai ales cea renală.

Clinic, hipotonia osmotică diluţională are o simptomatologie foarte asemănătoare celei descrise în legătură cu hipotonia osmotică produsă prin pierderi de apă şi electroliţi. Diferenţierea se bazează, în afară de decelarea cauzelor care sînt net diferite, pe semnele circulatoare care depind de variaţiile volumului extracelular. Într-adevăr, acesta este totdeauna scăzut în pierderile de apă şi electroliţi, pe cînd în hipotonia osmotică diluţională este normal. Indicaţii asupra volumului extracelular oferă tensiunea arterială, pulsul, umplerea venelor etc. În plus, în hipotonia osmotică diluţională lipsesc semnele de deshidratare adevărată : scăderea turgorului pielii, hipotonia globilor oculari, uscarea mucoaselor, a limbii, a axilelor etc. Aceste simptome sînt prezente în depleţia mixtă (de apă şi electroliţi).

Unele date de laborator sînt, de asemenea, utile pentru diagnosticul diferenţial. Astfel, în pierderile de apă şi electroliţi, hematocritul şi numărul globulelor roşii cresc, pe cînd în hipotonia osmotică diluţională scad. Ureea sanguină este ades moderat crescută şi în hipotonia osmotică diluţională. Aproape constant, însă, în pierderile de apă şi electroliţi, azotemia ajunge la cifre mult mai mari, consecinţă a scăderii volumului sanguin şi deci a insuficienţei renale funcţionale.

Hipotonia diluţională poate apărea şi cînd oliguria nu este foarte marcată. Rinichiul elimină potasiul, pe cînd sodiul este resorbit renal. Cantitatea de mEq de sodiu care intră în celule va fi totdeauna mult mai mare decît cantitatea de mEq cu care

Scanned with OKEN Scanner

creşte potasemia. De altfel, o hiperkaliemie corespunzătoare trecerii sodiului în celulă ar produce, rapid, moartea. Hipotonia osmotică diluţională poate să se instaleze cu atît mai uşor, cu cît există o oligurie marcată prin retenţia de apă. Totdeauna la mecanismele descrise se mai adaugă încă un factor de diluţie : surplusul de apă endogenă formată prin catabolism celular. În final, tabloul electrolitic al plasmei se aseamănă cu cel întîlnit în boala Addison, dar aici nu există o insuficienţă corticosuprarenală.

Deci, aşa cum am arătat, volumul lichidului extracelular nu scade, hipotensiunea arterială este frecventă, ca un simptom asociat hiponatremiei. Se asociază aproape constant hipoproteinemia (de carenţă şi diluţie). Postoperator sau posttraumatic antidiureza este aproape constantă. Toţi aceşti factori scad diureza. Oliguria şi catabolismul crescut explică creşterea azotemiei.

Dacă tulburările de mai sus sînt judecate independent de mecanismul de apariţie şi nu se decelează hiponatremia diluţională foarte marcată, raţionamentul terapeutic poate fi, în mod greşit, următorul : oligurie + caşexie + azotemie + hipotensiune = soluţii glucozate. Or, beneficiul pe care aceste soluţii glucozate îl aduc în ceea ce priveşte restabilirea mecanismului energetic amintit al membranei celulare este minim. În schimb, administrarea numai de soluţii glucozate accentuează net hipotonia osmotică şi bolnavul riscă să devină rapid un intoxicat cu apă !

Dacă hiponatremia diluţională este confundată cu hiponatremia din pierderile de apă şi electroliţi, va exista tendinţa de a se administra sare. În realitate însă, aceşti bolnavi *nu* au o cantitate *totală* de sodiu scăzută. Numai repartizarea lui este deficitară, sodiul intrînd în celulă din spaţiul extracelular. Pe bună dreptate, arată Moore, în hiponatremia diluţională bolnavul nu are nevoie de sare, ci de descărcarea surplusului de apă şi de normalizarea repartiţiei celor doi electroliţi. După cum administrarea de soluţii neelectrolitice poate produce în aceste stări o intoxicaţie cu apă, tot astfel un tratament de înlocuire cu sare, condus după calculul clasic, ar putea avea consecinţe grave.

În asemenea cazuri tratamentul trebuie să fie blînd, gradat şi complex. Medicul trebuie să urmărească bolnavul şi să adapteze terapia pe perioade scurte, în funcţie de răspunsurile obţinute. Cînd hiponatremia ameninţă prin fenomene nervoase grave sau cînd hipokaliemia este în zona de alarmă, vom fi obligaţi la o terapie prudentă cu soluţie salină hipertonă în

Scanned with OKEN Scanner

glucoză : 200—300 ml din concentraţia de 3%, administrată sub controlul diurezei. În continuare, însă, se va trece rapid la terapia cu plasmă pentru substituirea proteinelor şi/sau masă eritrocitară pentru combaterea anemiei (cantităţi mici, pentru a nu spori volumul sanguin !), anabolizante şi restrîngerea cît mai puternică a aportului de apă.

Un grup de bolnavi cu hipotonie osmotică diluţională care prezintă o importanţă deosebită pentru clinica medicală îl constituie cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă, în special după o evoluţie îndelungată. În această categorie, un loc principal este ocupat de bolile valvulare avansate, ca, de exemplu, stenoza şi insuficienţa mitrală, stenoza tricuspidiană, pericardita constrictivă şi unele boli cardiace congenitale. Se ştie că toţi aceşti bolnavi, în faza lor finală, au tulburări de nutriţie severe, ca, de exemplu, „caşexia mitralilor" descrisă de multă vreme.

Ca şi în hipotonia osmotică diluţională care nu apare la cardiaci, şi în aceste cazuri există hiponatremie, hiperazotemie moderată şi hipoproteinemie ; la cardiaci, însă, hiperkaliemia este de regulă mai pronunţată, cu toate că, uneori, hemodiluţia poate să o mascheze.

În stabilirea terapeuticii corespunzătoare trebuie să fie totdeauna clar medicului că, în contrast cu hiponatremia, cantitatea de sodiu din organism este foarte mult crescută. Aşadar, bolnavii nu au nevoie de sodiu, ci de o restricţie cît mai mare de apă şi de restabilirea, pe cît posibil mai completă, a mecanismului energetic normal, care asigură distribuţia normală a sodiului şi potasiului. Regimul cu restricţie sodată este obligatoriu, dar cantitatea de lichide trebuie, de asemenea, puternic redusă. Se va administra o alimentaţie hrănitoare şi lesne absorbabilă, de preferinţă hidrocarbonată (pe cale orală, pentru a evita încărcarea circulaţiei). Pot fi încercate antialdosteronicele (spirolactona, Triamterenul, Metopirona), dar rezultatele nu sînt constante. Firește, administrarea tonicardiacului se impune.

Diureticele mercuriale şi sulfamidice trebuie mînuite cu multă prudenţă, fiindcă pot accentua hiponatremia şi favoriza instalarea intoxicaţiei cu apă.

Contrar poziţiei extremiste şi oarecum izolate a lui Reubi, majoritatea autorilor socotesc ca foarte riscantă administrarea de clorură de sodiu şi de aceea o contraindică. În schimb, se poate încerca creşterea tonicităţii osmotice cu manitol şi a presiunii coloidosmotice cu albumină umană desodată, dar de asemenea cu prudenţă.

Scanned with OKEN Scanner

3. Intoxicaţia cu apă. Aspectul extrem al hipotoniei îl formează „intoxicaţia cu apă". Ea apare la bolnavii cu hipotonie osmotică de depleţie sau de diluţie, la care se aplică o terapie iraţională, constînd în administrarea de multă apă sau de soluţii hipotone în exces, mai rar în urma unei terapii abuzive cu diuretice. Simptomele nervoase domină tabloul clinic şi apar precoce: confuzie, necoordonarea mişcărilor, apatie, afazie, crampe musculare; în cele din urmă convulsii şi moarte prin comă. Deşi edemele nu sînt totdeauna prezente, pielea este umedă, cu turgor crescut şi temperatură crescută. Diureza este mult redusă şi hiperazotemia aproape constantă. Între intensitatea simptomelor nervoase şi gradul hiponatremiei nu există un paralelism perfect. Concentraţii joase ale sodiului, dar apărute treptat, pot fi mai bine suportate decît hiponatremii mai puţin marcate, instalate brusc.

Volumul circulator creşte, bolnavul cîştigînd în greutate. Surprinzător la prima vedere apare faptul că, independent de hiponatremie, în urină există cantităţi normale de sodiu. Aceasta diferenţiază intoxicaţia cu apă de majoritatea celorlalte hipotonii, în care nu se întîlneşte o creştere de volum circulator. Scăderea secreţiei de aldosteron reduce reabsorbţia tubulară de sodiu. Consecutiv natriuriei, hiponatremia se accentuează şi mai mult.

Intoxicaţia cu apă reprezintă o stare de foarte mare gravitate. Faţă de hiponatremia lichidului extracelular total, în sistemul nervos central concentraţia de sodiu este relativ mai mare. De aceea, există riscul edemului cerebral.

Este o mare greşeală nerecunoaşterea la timp a intoxicaţiei cu apă şi continuarea administrării de apă, pentru a restabili diureza. Tratamentul ideal constă în restrîngerea, pe cît posibil, a cantităţii de lichide. Cînd nu sînt fenomene nervoase, aceasta reuşeşte, în cele mai multe cazuri, să elimine surplusul înmagazinat. Sînt autori care, în situaţii extreme, în faţa apariţiei unor fenomene nervoase de mare gravitate, recomandă, cu mare prudenţă, administrarea de doze mici de soluţii saline hipertonice — optim 3% — sub controlul riguros al diurezei. Marea majoritate a autorilor socotesc, însă, că riscul unui asemenea tratament este mai mare decît beneficiul care poate fi scontat. Mai eficace este, desigur, hemodializa care, deşi are şi ea o serie de riscuri, merită să fie încercată în unele cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Discutarea aparte a anomaliilor potasiului are, în primul rînd, un scop didactic. În realitate, variaţiile kaliemiei se intrică intim cu celelalte tulburări hidroelectrolitice şi ale echilibrului acidobazic.

Între conţinutul total în potasiu al organismului şi concentraţia lui plasmatică nu există o relaţie directă, decît pentru majoritatea hipokaliemiilor. Într-adevăr, hipokaliemia indică o scădere a conţinutului în potasiu atît extracelular, cît şi intracelular. Numai în paralizia periodică familială potasiul scade extracelular şi creşte brusc în celulă. Dimpotrivă, hiperkaliemia poate indica, uneori, o creştere concomitentă a potasiului intracelular, dar mai ales mărirea concentraţiei extracelulare a acestui ion coincide cu pierderea lui din celulă.

Potasiul se elimină relativ uşor pe cale renală, dar se reţine cînd există oligurie. În caz de poliurie, mult potasiu poate fi pierdut pe cale renală.

1. **Hiperkaliemia.** *Cauzele* principale ale hiperkaliemiei sînt : 1) oliguria sau anuria ; 2) insuficienţa corticosuprarenală ; 3) hipercatabolismul celular ; 4) acidoza ; 5) administrarea excesivă de potasiu ; 6) utilizarea de diuretice antagoniste ale aldosteronului (spirolactona, Triamterenul), concomitent cu administrare de potasiu. Foarte des, circumstanţele de mai sus se asociază. În plus, deshidratarea cu hemoconcentraţie globală va creşte ades şi kaliemia.

Simptomele determinate de hiperkaliemie depind direct de concentraţia extracelulară şi sînt independente de cantitatea totală de potasiu din organism. În schimb, există o relaţie faţă de concentraţia celorlalţi electroliţi (sodiu şi calciu). Hiperkaliemia se traduce prin diminuarea forţei musculare, parestezii, extremităţi reci. De importanţă primordială sînt însă efectele asupra miocardului, traduse prin tulburări de conducere a impulsului. Zona de alarmă începe la 6 mEq, peste 7 mEq moartea se poate produce în orice moment, iar peste 10 MEq inima se opreşte în diastolă. Totuşi, între modificările electrocardiografice şi valorile potasemiei nu se poate stabili o relaţie matematică, deoarece intervin şi alţi ioni : calciul, probabil şi magneziul. Un rol probabil important îl are concentraţia potasiului în înseşi celulele miocardului.

Tratamentul hiperkaliemiei se va face diferenţiat, după cauză. În deshidratarea adevărată sau în insuficienţa renală funcţională, o dată cu restabilirea diurezei, scad şi valorile potasiului. Cînd oliguria sau anuria nu sînt determinate de o insu-

Scanned with OKEN Scanner

ficienţă renală funcţională, hiperpotasemia poate fi combătută prin reducerea catabolismului celular (administrare de anabolizante), prin perfuzii de glucoză cu insulină care depun potasiul în ficat împreună cu glicogenul, prin răşini care elimină potasiul (de tipul Kayexalate), dar mai ales prin hemodializă. Cînd există diureză, soluţiile de sodiu şi de bicarbonat de sodiu cresc eliminarea urinară de potasiu. În hiperkaliemie se mai

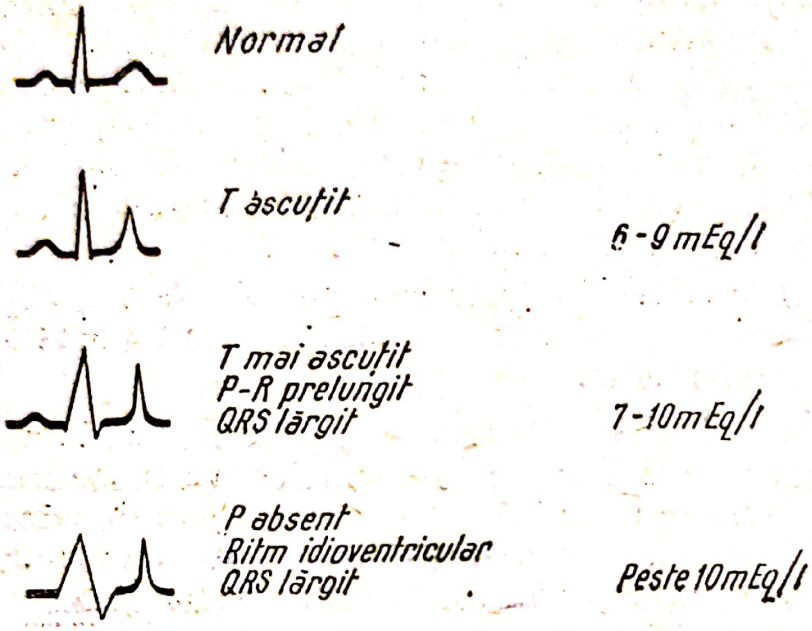


Fig. 5. — Modificările electrocardiografice în hiperpotasemie (după Statland).

întrebuinţează săruri de calciu; fără să fie un adevărat antagonism între calciu şi potasiu la nivelul miocardului, riscul modificărilor severe produse de unul dintre cationi este mai mic, cînd concentraţia extracelulară a celuilalt este normală sau chiar uşor crescută.

2. **Hipokaliemia.** *Cauzele* principale ale hipokaliemiei (ca şi ale depleţiei de potasiu) sînt următoarele: 1) eliminarea crescută de potasiu pe cale renală, în caz de poliurie sau în unele leziuni tubulare renale (nefrita care pierde potasiu — afecţiune rară); 2) pierderea de potasiu pe cale digestivă (vărsături, fistule intestinale, aspiraţii gastrice şi, mai ales, intestinale de durată, diaree cronice, folosirea abuzivă de clisme şi laxative); 3) traumatismele importante şi intervenţiile chirurgicale mari; 4) hiperactivitatea corticosuprarenală (de scurtă durată sau permanentă, ca în hiperaldosteronismul primar sau boala Cushing); 5) în urma tratamentelor prelungite cu corticoizi în doze mari; 6) în acidoza diabetică tratată cu insulină (mai ales dacă se administrează, concomitent, glucoză şi clorură de sodiu);

Scanned with OKEN Scanner

7) în majoritatea cazurilor de encefalopatie portală ; 8) în urma terapiei îndelungate cu doze mari de saluretice ; 9) în alcaloză.

Simptomele cele mai importante ale hipokaliemiei sînt neuromusculare. Excitabilitatea celulelor creşte, există riscul tetaniei, accentuat şi de alcaloza de regulă asociată. Tonusul şi forţa de contracţie a muşchilor scad, mai ales în depleţiile severe. În stadiile terminale, interesarea muşchilor respiratori poate produce dispnee, cianoză şi insuficienţă respiratorie. Tractul gastrointestinal este, de asemenea, interesat : anorexie, atonie intestinală, distensie abdominală. La nivelul tubilor renali, hipokaliemia produce leziuni de tip vacuolar, care cresc poliuria şi, deci, şi pierderea de potasiu.

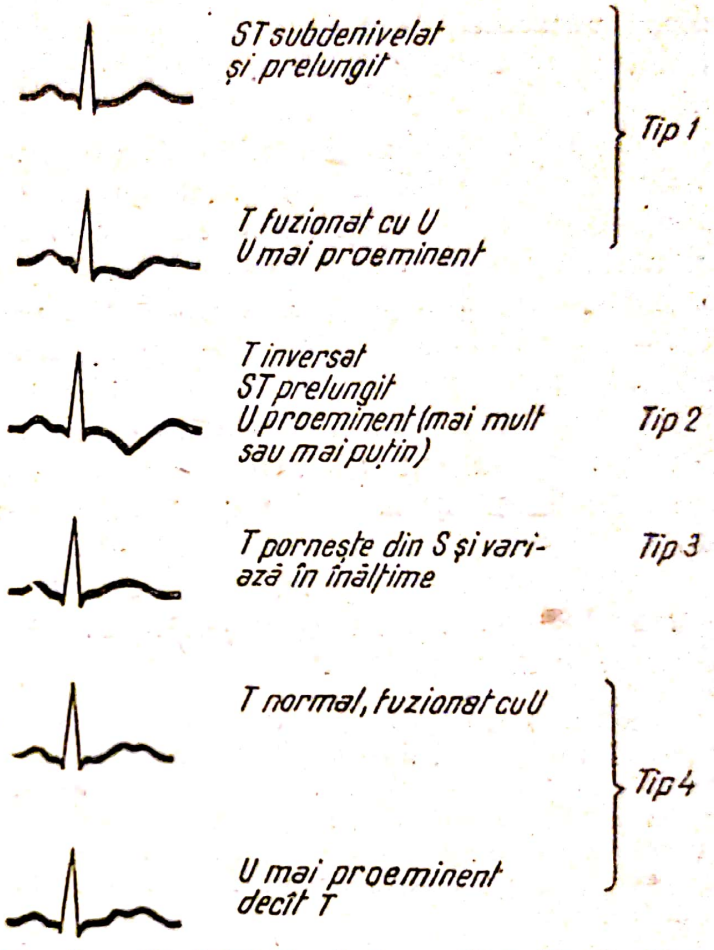


Fig. 6. — Modificările electrocardiografice în hipopotasemie (după Statland).

Ca şi hiperkaliemia, hipokaliemia are răsunet asupra miocardului. Anatomopatologic, se citează necroză miocardică în cazurile severe. Clinic, sînt frecvente tulburările de ritm, iar la bolnavii care primesc digitală apar frecvent intoxicaţii. Nici între hipokaliemie şi modificările electrocardiografice nu se pot stabili relaţii precise. Totuşi, se poate aprecia că modificările traseului electric au o valoare importantă pentru diagnostic. Desigur că intervin şi aici relaţiile între potasiu şi ceilalţi cationi (calciu, magneziu), starea miocardului, echilibrul acidobazic etc. Bellet a descris 4 tablouri de hipokaliemie, primele două fiind cel mai frecvent întîlnite.

Tratamentul, în stările de depleţie potasică, acută sau cronică, trebuie început cît mai precoce, ba chiar este totdeauna indicată profilaxia hipopotasemiei. Ori de cîte ori există riscul

Scanned with OKEN Scanner

pierderii de potasiu şi cu atît mai mult cînd apar primele semne clinice ale hipokaliemiei, controlul ionogramei este obligatoriu. Administrarea de potasiu se face în mod obişnuit pe cale orală, sarea cel mai mult utilizată fiind clorura de potasiu. Cînd depleţia potasică nu se însoţeşte de alcaloză, se poate administra bicarbonatul de potasiu. Citratul de potasiu are avantajul că oferă cationul, fără să aducă un plus de anioni, citratul metabolizîndu-se în organism. Cantităţile variază între 3 şi 8 g/24 de ore.

În cazurile de hipopotasemie marcată, unde riscurile pentru bolnav sînt mai mari, se impune terapia intravenoasă. Pe această cale se reface mai repede cantitatea de potasiu intracelular. Soluţiile obişnuite sînt cele de clorură, fosfat, acetat sau aspartat de potasiu. Ele conţin 40—80 mEq/l potasiu sau 1,5—3 g‰ potasiu (sau 3—6 g‰ clorură de potasiu). Ritmul de administrare trebuie să fie de circa 50—100 picături/min. Pe zi, cantitatea administrată este de 2—4 g clorură de potasiu. Noi întrebuinţăm o soluţie de clorură de potasiu 10%, pe care o introducem în soluţiile glucozate, cîte 2,5—5 ml/flacon, fără ca să depăşim în 24 de ore 20—40 ml (adică 2—4 g).

Indiferent de calea pe care se administrează potasiul, administrarea lui nu este permisă, decît dacă există o diureză de minimum 500 ml.

Moore acordă o atenţie deosebită hipokaliemiei instalate insidios, aşa-zisei hipokaliemii cronice. Ea apare în boala de laxative, ca şi în alte afecţiuni ale porţiunii terminale a tubului digestiv: colită ulceroasă, ileită regională. Secreţiile intestinului subţire şi ale colonului sînt bogate în potasiu (5—30 mEq/l). În acelaşi timp aceşti bolnavi pierd potasiul prin semistarvaţie. Dereglarea aceasta electrolitică de origine intestinală poate avea răsunet, în cele din urmă, asupra celulelor tubilor renali.

Deşi hipokaliemia şi alcaloza sînt de regulă asociate, în pierderile cronice de potasiu de cauză intestinală echilibrul acidobazic nu este alterat, probabil prin pierderea concomitentă de sodiu prin scaun.

Această anomalie este, în general, destul de dificil de tratat. Este necesară administrarea de săruri de potasiu şi, în acelaşi timp, de proteine, sînge, vitamine. Bolnavii aceştia par şi sînt deshidrataţi. Totuşi, o administrare excesivă de sodiu este contraindicată, deoarece ar avea ca urmare alcaloza şi ar accentua hipokaliemia.

Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie, provocată de retenţia de CO_2, poate fi produsă prin patru mecanisme patogenice (Gaensler); a) hipoventilaţie alveolară; b) admixiune venoasă, datorită unor alveole neventilate (şunt pulmonar); c) scăderea capacităţii de difuziune pulmonară; d) tulburarea raportului ventilaţie/perfuzie în plămîni. Majoritatea acestor mecanisme patogenice pot

fi împărţite, din punct de vedere fiziopatologic, în două mari grupe : 1) ventilaţie globală diminuată ; 2) ventilaţie ineficace.

1. Ventilaţia globală diminuată apare prin depresiunea centrilor respiratori (în intoxicaţii, traumatisme, tumori, infecţii), prin paralizia musculaturii respiratorii (de exemplu, în poliomielită, sindromul Guillain-Barré, curarizări prelungite, miatonii etc.) şi prin limitarea mişcărilor toracopulmonare (de exemplu, în revărsatele pleurale importante, traumatisme toracice, unele cifoscolioze etc.).

2. Ventilaţia ineficace este mult mai frecvent întîlnită. În asemenea cazuri creşte ventilaţia spaţiului mort, fie din pricina polipneei, fie a măririi spaţiului mort. Astfel, spaţiul mort alveolar este crescut în toate pneumopatiile cronice, în care anumite zone, încă bine ventilate, au un pat vascular foarte mult redus (tipic, aceasta se poate produce în emfizem). Aceşti bolnavi nu fac însă hipercapnie, pînă cînd nu se supraadaugă un element obstructiv, de regulă reprezentat printr-un proces infecţios acut.

Simptomatologia clinică este bogată, deoarece se intrică semnele acidozei cu cele ale afecţiunii cauzale, semnele hipercapniei cu cele ale hipoxiei. Clasic, se descriu hiperpneea şi dispneea la cel mai mic efort, dar pot exista şi tulburări de ritm respirator, respiraţie superficială, ori, dimpotrivă, tiraj. Cianoza este un semn important pentru diagnostic, dar este determinată de gradul hipoxiei şi nu de cel al hipercapniei. Poliglobulia, frecvent asociată în formele cronice, va creşte cianoza. Pielea este de obicei caldă, umedă. Semnele neuropsihice pot indica, uneori, gradul hipercapniei, mai fidel decît semnele respiratorii : la început cefalee occipitală, tulburări de memorie, tremor, uneori iritabilitate, apoi somnolenţă, agitaţie, pînă la convulsii, inconştienţă şi comă profundă. Edemul papilar este uneori prezent, ceea ce ridică probleme de diagnostic diferenţial cu o tumoare cerebrală. În circulaţia pulmonară există hipertensiune, tradusă prin întărirea zgomotului al II-lea la pulmonară. Adesea însă se constată şi hipertensiune arterială sistemică şi tahicardie. În sfîrşit, insuficienţa inimii drepte este frecventă.

În acidoza respiratorie acută cresc CO_2 total în plasmă, presiunea parţială a CO_2 şi scade pH-ul. Rezerva alcalină poate fi nemodificată sau este doar foarte puţin crescută. În schimb, ca în majoritatea acidozelor, poate creşte kaliemia.

În forma cronică, modificările din plasmă sînt mai pronunţate. Pentru ca pH-ul arterial să nu se schimbe sau să se schimbe cît mai puţin, intervine sistemul-tampon CO_3H^-/CO_3H_2, raport care, în mod normal, este de 20 : 1. Rezerva alcalină (adică

numărătorul) va creşte corespunzător măririi numitorului. Un rol important pentru aceasta revine mecanismului compensator renal care reţine bicarbonat şi sodiu şi elimină ioni de hidrogen (creşte aciditatea titrabilă a urinii), amoniu şi clor. Corespunzător creşterii bicarbonatului în plasmă scade clorul, pe de o parte fiindcă este eliminat pe cale renală, pe de altă parte fiindcă intră în celule în locul ionului bicarbonat. Alături de ionul bicarbonat creşte şi ionul fosfat (HPO_4^{--}), dar într-o proporţie mai mică. Explicaţia modificărilor plasmatice diferite în formele acute, faţă de cele cronice se găseşte în faptul că mecanismele de compensare şi în primul rînd cele renale cer un anumit timp pentru ca să se producă. Ele presupun o funcţie renală bună şi o stare cardiocirculatoare satisfăcătoare. În formele avansate de acidoză respiratorie cronică, mecanismele compensatoare lucrează la maximum. Se poate vorbi de un echilibru foarte fragil, pe care orice stare patologică intercurentă poate să-l perturbeze profund.

În forma acută, tratamentul impune corectarea urgentă a insuficienţei respiratorii acute, prin măsuri energice, imediate, ca : intubaţia traheală, bronhoaspiraţia, traheostomia şi respiraţia asistată.

În formele cronice tratamentul se bazează pe antibiotice, drenaj postural, analeptice respiratorii, ventilaţie asistată cu presiune pozitivă intermitentă, fluidificarea secreţiilor bronşice. În cazurile acutizate, se impun aceleaşi măsuri energice mai înainte amintite.

Alcaloza respiratorie

Importanţa ei clinică este mult mai mică. Isteria, anxietatea, hiperventilaţia în cursul anesteziei, hiperventilaţia prin suprastimularea directă a centrilor respiratori etc. pot produce o scădere a CO_2 plasmatic. Uneori, afecţiuni neurologice pot fi răspunzătoare de hiperventilaţie. Mecanismele compensatoare se produc în sens invers ca în acidoza respiratorie. În tabloul simptomatologic, alături de hiperventilaţie, trebuie notate semne neurologice : ameţeli, parestezii şi în special crize de tetanie. Tratamentul se adresează bolii de fond.

Acidoza metabolică

Se datoreşte acumulării în organism de acizi fici, nevolatili, proveniţi din procesele metabolice. În raportul CO_3H^-/ /CO_3H_2 diminuează de astă dată numărătorul ; într-adevăr, bicarbonatul de sodiu, sare a unui acid slab, intervine ca tampon,

Scanned with OKEN Scanner

sodiul fiind fixat de acizi, iar ionul bicarbonat (CO_3H^-) transformat în acid carbonic (CO_3H_2), care este eliminat pe cale respiratorie. Concomitent, va scădea însă şi numitorul, pentru ca raportul să rămînă 20 : 1. Această compensare pulmonară este rapidă, reglată nervos prin acţiunea directă a acidozei asupra centrilor respiratori.

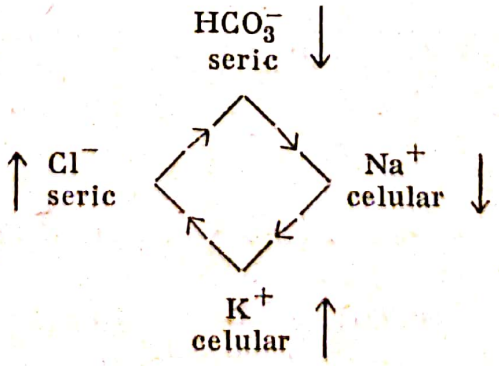
Mecanismele principale răspunzătoare de acidoza metabolică se pot împărţi în trei : 1) aport excesiv de acizi — aport endogen în majoritatea cazurilor, exogen în mod excepţional ; 2) eliminare insuficientă de acizi la nivelul rinichilor ; 3) pierdere de baze — de regulă pe cale intestinală.

Aportul exogen crescut de acizi se întîlneşte în urma administrării de clorură de amoniu, de acetazolamidă, în intoxicaţia salicilică, după transfuzii masive cu sînge conservat, în intoxicaţia cu antigel etc. Hiperproducţia de acid endogen se întîlneşte în acidocetoza diabetică şi în acidoza metabolică prin hiperproducţie de acid lactic, rar întîlnită în clinică.

Eliminarea insuficientă de acizi explică acidoza insuficienţei renale. Pierderea de baze pe cale intestinală explică acidoza din diareele intense. În asemenea cazuri, insuficienţa renală funcţională supraadăugată diareei este un factor agravant care împiedică compensarea.

Acidoza metabolică se manifestă prin semne respiratorii, circulatoare şi neurologice. Este constantă dispneea amplă cu hiperpnee pronunţată. Semnele circulatoare sînt determinate fie de hiperkaliemia care însoţeşte acidoza, fie de insuficienţa circulatoare care, adesea, complică acidoza. Semnele neurologice apar în general tardiv, în momentul în care pH-ul începe să scadă. Ele constau în confuzie, fibrilaţie musculară, carfologie. Coma este manifestă cînd pH-ul a coborît sub 7,15.

Investigaţiile de laborator pun în evidenţă scăderea pH-ului, reducerea rezervei alcaline şi a pCO_2. Modificările electrolitice pot fi rezumate, după Statland, în felul următor :



Totuşi, la schema de mai sus trebuie făcută o corectare : frecvenţa cu care apar vărsăturile în cursul acidozei metabolice

explică de ce clorul de obicei nu este crescut. „Gaura anionică" în asemenea cazuri este compensată de acizii organici (cetonici sau lactic), sulfaţi şi fosfaţi.

Ardaillou insistă, pe bună dreptate, asupra unor situaţii speciale care pot fi întîlnite în clinică : 1) acidoza mixtă, în care : a) la un bolnav în acidoză metabolică o tulburare ventilatorie poate supraadăuga o acidoză respiratorie, ori b) la un bolnav în acidoză respiratorie se supraadaugă o acidoză metabolică, de obicei prin insuficienţă circulatoare acută, ca o complicaţie finală ; 2) acidoza supracompensată poate fi : a) acidoză metabolică combinată cu alcaloză respiratorie, prin supraexcitarea centrilor nervoşi, cum se întîmplă în intoxicaţia cu salicilat, sau b) acidoză metabolică compensată, prin pierdere de acid clorhidric (vărsături) în care caz hipocloremia este de regulă.

Tratamentul va fi, în primul rînd, cel al cauzei declanşatoare (de exemplu, al diabetului decompensat). În al doilea rînd, se va avea în vedere faptul că acidoza metabolică este însoţită, de obicei, de serioase tulburări hidroelectrolitice (hiperpotasemie !) şi circulatoare (pericol de colaps, prin diminuarea volumului circulator). Împotriva acidozei se vor folosi fie săruri de sodiu ale unui acid slab (bicarbonat, lactat, citrat), fie THAM.

Bicarbonatul de sodiu se administrează în doză de 6—12 g/24 de ore, *per os* sau intravenos, în soluţie de $14^0/_{00}$ (izotonică) sau soluţie de $40^0/_{00}$ (hipertonică). Cantitatea administrată depinde de intensitatea acidozei, de nevoile în apă şi electroliţi ale bolnavului, de volumul sanguin şi este adaptată continuu după diureză. Corectarea echilibrului acidobazic va fi făcută prompt, dar nu va fi grăbită exagerat, deoarece nu se poate normaliza echilibrul acidobazic decît o dată cu normalizarea tuturor celorlalte dereglări hidroelectrolitice. În plus, la hipertensivi, la cardiacii decompensaţi, la oligurici sau anurici, este necesară multă prudenţă. Astfel, supraîncărcarea cu ioni de sodiu poate duce la apariţia edemelor periferice, a edemului pulmonar acut sau a edemului cerebral.

Din acest punct de vedere, lactatul de sodiu nu prezintă avantaje faţă de bicarbonatul de sodiu. În schimb, ionul lactat este metabolizat de ficat, pe cînd ionul bicarbonat cere o funcţie respiratorie normală, spre a putea fi eliminat. Lactatul de sodiu se administrează intravenos, în soluţie de 18,66 $g^0/_{00}$ (molar 1/6) sau peroral, în cantitate de 8—16 g/24 de ore.

Citratul de sodiu este frecvent mai bine suportat pe cale orală decît bicarbonatul de sodiu ; citratul de sodiu se utilizează în cantitate de 1—4 g/zi.

THAM sau Tris, sau trihidroximetilaminometanul este un medicament mai de curînd introdus în tratamentul acidozei metabolice. Solubil în apă, se întrebuinţează, de obicei, în soluţie

Scanned with OKEN Scanner

de 0,3 molară (izotonică). La un pH normal al sîngelui, 70% din THAM se găseşte în formă ionizată, acţionînd ca un acceptor de ioni de hidrogen ; restul de 30% pătrunde în apa intracelulară şi se comportă ca un tampon. Flacoanele de THAM sînt etichetate cu formula :

THAM	36,60
ClNa	1,72
Apă distilată pînă la	1 000 ml

Se administrează 200—1 500 ml/zi (sau chiar mai mult), cîte 200 ml/oră. Substanţa se comportă concomitent ca un diuretic osmotic, eliminîndu-se fără să fie metabolizată în organism. Diureza produsă de THAM nu se instalează însă imediat. De aceea, la anurici, cardiaci, hipertensivi, medicamentul trebuie administrat prudent, existînd riscul creşterii bruşte a volumului extracelular.

Repetăm indicaţia ca, indiferent de metoda terapeutică folosită, să se urmărească revenirea treptată la normal. Altfel, pot apărea grave neplăceri, ca depresiunea centrilor care reglează respiraţia, hipokaliemie, tetanie prin scăderea bruscă a calciului ionizat (ori de cîte ori există hipocalcemie). Riscul încărcării circulatoare cu apă şi sodiu a fost amintit mai înainte.

Acidozele mixte cer o terapie de urgenţă şi complexă : asigurarea unei bune ventilaţii şi administrarea de substanţe cu rol alcalinizant. Acidozele supracompensate obligă la terapie blîndă, prudentă, cu supravegherea repetată a constantelor.

Alcaloza metabolică

Scăderea concentraţiei ionilor de hidrogen se realizează prin : a) aport exagerat de substanţe alcaline, care fixează ionii de hidrogen şi b) pierderi de acizi. Pînă relativ de curînd se admitea, după Darrow, că hipokaliemia ar constitui de asemenea, o cauză de alcaloză. Majoritatea autorilor admit însă astăzi, după Moore, că alcaloza produce pierdere de potasiu, iar hipokaliemia nu influenţează concentraţia ionilor de hidrogen. Între cauzele mai rare ale alcalozei metabolice, pot fi enumerate : sindromul Cushing, hiperaldosteronismul primitiv, sindromul lapte-alcaline (sindromul Cope cînd este acut, sindromul Burnett cînd este cronic), hipokaliemia cronică idiopatică cu alcaloză, alcaloza congenitală cu diaree sau sindromul Gamble şi Darrow. Unele medicamente, ca, de exemplu, diureticele

Scanned with OKEN Scanner

mercuriale, laxativele administrate excesiv, extractul de reglisă şi, în primul rînd, ACTH şi cortizonul etc. pot, de asemenea, să fie responsabile de apariţia alcalozei.

Dintre toate formele, o importanţă deosebită are *alcaloza acută hipokaliemică*, deoarece necesită o terapie de urgenţă. Instalarea acestei alcaloze începe, de obicei, cu pierderea ionilor de hidrogen prin vărsături de suc gastric acid. Dacă se administrează în exces soluţii care conţin sodiu, alcaloza hipokaliemică se agravează. Rapid apar astenie, apatie, distensie abdominală; în cazuri grave se constată tetanie, convulsii şi moarte în comă sau prin accident cardiac hipokaliemic.

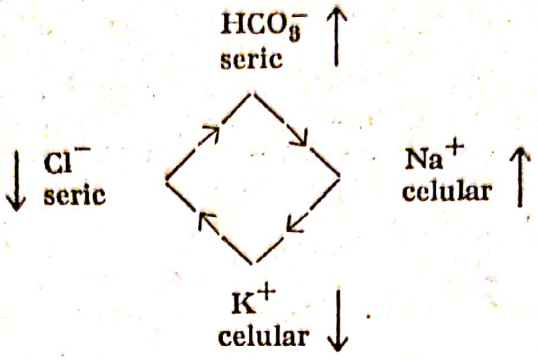
În plasmă, ca în orice alcaloză metabolică, cresc pH-ul şi rezerva alcalină şi scad clorul şi potasiul. Mai trebuie notate însă modificările sanguine produse de pierderea de apă şi electroliţi prin vărsături: hemoconcentraţie moderată, azotemie. Asupra anomaliilor urinare specifice acestei forme a insistat Gamble încă din 1924; spre deosebire de pierderile de apă şi electroliţi obişnuite, diureza se menţine, iar urina este, în mod paradoxal, acidă. De altfel, cînd, în mod excepţional, printr-o cauză supraadăugată, apare o oligurie sau anurie, alcaloza hipokaliemică este înlocuită cu o acidoză hiperkaliemică.

Care este explicaţia acestei acidurii paradoxale în alcaloza acută hipokaliemică? La omul sănătos, cu o funcţie compensatoare renală bună, eliminarea crescută de sodiu şi de bicarbonat împiedică, o bună perioadă de timp, apariţia alcalozei metabolice, în cazul pierderilor de ioni de hidrogen. Aşa se explică faptul că alcalozele nu sînt frecvent întîlnite în clinică, sînt rar zgomotoase şi apar numai după cauze care au acţionat îndelung. Ori de cîte ori există însă o creştere a reabsorbţiei tubulare de sodiu, ca urmare a hiperaldosteronismului din unele boli acute, în urma traumatismelor sau a unei simple scăderi de volum circulant, în unele boli ale glandei corticosuprarenale sau în urma administrării de corticoizi, eliminarea de sodiu şi de bicarbonat va diminua. Ca urmare, vor apărea aşa-zisa „aciduriе paradoxală" şi „kaliuria paradoxală". Cu toate că concentraţiile ionilor de hidrogen şi de potasiu sînt scăzute în plasmă, eliminarea urinară a acestor ioni continuă. Astfel, atît alcaloza, cît şi hipokaliemia sînt agravate de pierderile urinare.

Cercul vicios al alcalozei poate fi astfel imaginat, după Moore: pierderea de acid produce alcaloza; efectul aldosteronic o accentuează; alcaloza scade kaliemia; efectul aldosteronic accentuează pierderea potasiului; hipokaliemia reduce puternic excreţia de bicarbonat şi produce o urină acidă, în mod paradoxal; aciduria agravează alcaloza, care scade şi mai mult hipokaliemia.

Scanned with OKEN Scanner

Schematic, Statland înfăţişează astfel deplasările electroliţilor în caz de alcaloză :



Pentru a explica în mod intim procesele care au loc la nivelul tubului renal, majoritatea autorilor se bizuie pe ipoteza pompei distale cuplate (imaginată de Pitts), conform căreia, în schimbul cu ionii de sodiu, ar exista o competiţie între ionii de hidrogen şi cei de potasiu. Depleţia potasică ar creşte eliminarea urinară de ioni de hidrogen. De asemenea, scăderea concentraţiei clorului, anion uşor reabsorbabil, ar interveni la rîndul ei. În urma hipocloremiei, apare un exces relativ de anioni bivalenţi, care nu sînt reabsorbabili. Din pricina lor excreţia ionilor de hidrogen ar creşte.

Tratamentul alcalozei, îndeosebi al celei hipokaliemice cu caracter acut, necesită administrarea de clorură de amoniu şi de clorură de potasiu. Urgenţa cere, de multe ori, introducerea lor pe cale intravenoasă. Soluţia de clorură de potasiu şi modul de administrare le-am expus în legătură cu tratamentul hipopotasemiei. Clorura de amoniu obişnuit se injectează în soluţie de 1%. Administrarea ei este foarte utilă în cazurile grave. Se impune însă un control repetat al rezervei alcaline în timpul administrării. Un supradozaj poate produce intoxicaţie amoniacală sau acidoză gravă.

În ceea ce priveşte clorura de sodiu, ea este, la rîndul ei, necesară date fiind pierderile mixte de apă şi electroliţi. Nu trebuie început însă cu administrarea de sodiu. Abia după ce apare tendinţa spre normalizare a alcalozei şi mai ales a hipokaliemiei (tendinţă, dar nu completă revenire la normal!), se vor înlocui şi pierderile de sodiu.

Bibliografie (Selecţionată)

Ardaillou R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1964, vol. 14, nr. 7 bis, p. 869—882.

Balş M. — *Viaţa med.*, 1956, nr. 10, p. 3—26.

Balş M. — Boli infecţioase, vol. I, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

Beroniade V., Panaitescu G. — Tratamentul tulburărilor metabolismului hidroelectrolitic şi ale echilibrului acidobazic — în : Dimitriu C. C., Terapeutica medicală, vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1961.

Scanned with OKEN Scanner

BLAJA C., CRIVDA S. — Teoria și practica reanimării în chirurgie, Ed. medicală, București, 1959.
BLAND J. H. — Clinical recognition and management of disturbances of body fluids, Ed. Saunders, Philadelphia-Londra, 1958.
BURGHELE TH., RUGENDORFF E. W. — Rinichiul de șoc, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962.
CHAMBERLAIN M. J. — *Lancet*, 1964, vol. 1, nr. 7 331, p. 464—467.
DIMITRIU C. C., BERONIADE V. — Nefrologia, Ed. medicală, București, 1963.
DIMITRIU C. GH., OLĂNESCU G. — Tulburări în metabolismul apei și al electroliților, Ed. medicală, București, 1956.
ELKINTON J. R. — *Ann. intern. Med.*, 1962, vol. 57, nr. 4, p. 660—686.
FILIPESCU Z., CURELARU I., MAXIMILIAN V. — Reechilibrarea funcțională a bolnavului în urgențe, Ed. medicală, București, 1963.
GIBINSKI K., NOWAK S., GIEC L., KOKOR F. — *Acta med. pol.*, 1963, vol. 4, nr. 3, p. 313—320.
GOLDBERG M., REIVICH M. — *Ann. intern. Med.*, 1962, vol. 56, nr. 1, p. 120—130.
HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., FUNCK-BRENTANO J. L. — Encyclopédie d'urologie, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
LEGRAIN M., — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, vol. 14, nr. 7 bis, p. 847—852.
MACH R. S. — în: Hadorn W., Vom Symptom zur Diagnose, Ed. S. Karger, Basel-New York, 1961.
MAXIMILIAN V., FILIPESCU Z., CURELARU I. — *Viața med.*, 1963, vol. 10, nr. 14, p. 981—989.
MIHAI C., FILIPESCU Z., ȘTEFĂNESCU C. — Metabolisul normal și patologic al apei, sării și potasiului, Ed. medicală, București, 1958.
MOORE F. D. — Metalcolic care of the surgical patient, Ed. Saunders, Philadelphia, — Londra, 1959.
PROCA E. — Insuficiența renală acută, Ed. I.M.F., București, 1957.
RAPIN M., POCIDALO J. J. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, vol. 14, nr. 7 bis, p. 835—846.
ROYER P. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, vol. 14, nr. 7 bis, p. 883—890.
SADOUL P., SAUNIER C. — *Rev. Prat.* (*Paris*), 1964, vol. 14, nr. 7 bis, p. 853—868.
SCHÄCHTER A., MAXIMILIAN V. — Medicația diuretică, Ed. medicală, București, 1964.
STATLAND H. — Fluid and electrolytes in practice, Ed. Pitman, Londra, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

METODE ACTUALE DE TRATAMENT ÎN BOLILE ALERGICE

Dr. I. Gr. Popescu

Aproape toţi autorii sînt de acord asupra faptului că, pînă în momentul actual, noi nu avem încă o definiţie precisă şi cuprinzătoare a alergiei. Cu toate eforturile depuse, pînă acum s-au obţinut progrese deosebite numai în descrierea unor sindroame, care au apărut ca urmare a introducerii tehnicilor speciale de ultracentrifugare, electroforeză fracţionată, imunodifuziune şi imunoelectroforeză etc. Este probabil ca, în viitorul apropiat, să se producă o „veritabilă revoluţie" ştiinţifică o dată cu pătrunderea în adîncimea fenomenului imunoalergic. Deocamdată, termenii de „hipersensibilizare" şi „imunitate" au o rezonanţă descriptiv-clinică; ne este cunoscut doar faptul că ei nu se exclud reciproc.

În reacţiile alergice cunoscute, Gell şi Coombs (16) încadrează 4 tipuri, relativ bine definite:

a) tipul I— anafilactic;

b) tipul II— citolitic sau citotoxic;

c) tipul III— reacţie Arthus şi sindrom toxic complex;

d) tipul IV— sensibilitate de tip întîrziat sau tuberculinică.

În mod normal, metodele de tratament ar trebui să se refere, diferenţiat, la fiecare din aceste tipuri de reacţii alergice; această posibilitate nu ni se oferă în prezent. Într-adevăr, datele obţinute prin tehnicile moderne de lucru în imunobiologie au stabilit doar că anticorpii serici sînt situaţi în trei fracţiuni proteice, corect denumite imunoglobuline. Acestea se numesc (după una din nomenclaturi): 7 S γ-2 globuline, 19 S β-2 M globuline şi 7 S β-2 A globuline. Cei mai mulţi anticorpi microbieni sînt în 7 S γ-globuline; 19 S globulinele cuprind: „tifoid O", anticorpii Wassermann şi cei heterofili, unele izohemaglutinine şi majoritatea „factorilor reumatoizi"; β-2A globulinele includ: unii anticorpi antimicrobieni şi antipolio, unele izohemaglutinine şi poate reagina, anticorpii cutan-sensibilizaţi. Chiar numai din această enumerare se observă că reagina, anticorpii cutan-sensibilizaţi şi alţii, despre care se ştie că au un rol important în fenomenul imun-alergic,

nu sînt destul de bine cunoscuți ; dacă adăugăm la aceasta și faptul că în tipurile II și IV nu ne este clar ce fel de anticorpi intervin (dacă există) și în ce moment al reactivității organismului, înțelegem de ce nu s-a realizat încă o adevărată metodică în tratamentul bolilor alergice, care să se adreseze atît etiologiei, cît și patogeniei, în aceasta din urmă incluzînd, parțial, și factorii de teren alergic familial.

Fracționarea imunoglobulinelor a arătat că 7 S γ-globulinele, proteolizate cu papaină și reactiv sulfhidric, duc la apariția a 3 fragmente distincte : fragmentele A și C, cu greutate moleculară 50 000 și cu capacitate mare de a se combina cu antigenul, și fragmentul B, cu greutate moleculară 80 000 și cu activitate anticorpică scăzută. 19 S γ-macroglobulinele și β-2A-globulinele cuprind și ele fragmentele A și C, dar nu și fragmentul B, care pare să dea determinarea antigenică la 7 S γ-globuline. În schimb, alte 2 fragmente, D și E (nedeterminate încă), par să fie importante în deosebirea imunoglobulinelor β-2A și 19 S macro de 7 S γ-globuline. Dacă aceste studii vor fi confirmate prin cercetări ulterioare, se va arăta, probabil, care este rolul acestor fragmente în patogenia (dacă nu chiar etiologia) bolilor alergice principale.

Studiile genetice au adus cîteva precizări în unele sindroame ca : agammaglobulinemii și disglobulinemii, sindrom Aldrich (1) etc. S-a descris astfel agammaglobulinemia idiopatică la adult, părinții putînd prezenta chiar hipergammaglobulinemie ; Kushner (citat de L. Pinsky, 27) a publicat cazul unei familii cu : splenomegalie, leucopenie și hipogammaglobulinemie, modificări legate — se pare — de aberații de imunoglobuline familiale și de unele tulburări, clinice sau numai de laborator, din grupul bolilor „așa-numite de colagen".

Pentru a putea încadra modificările în minus sau în plus ale celor 3 fracțiuni de imunoglobuline (la același bolnav sau la o familie), s-a creat termenul de disgammaglobulinemii, caracterizat prin defecte în două din cele trei fracțiuni ; astfel, în tipul I de disgammaglobulinemie găsim : creșterea β-2M-globulinelor și absența β-2A-globulinelor ; în tipul II sînt deficitare atît β-2A-, cît și β-2M-globulinele cu normogammaglobulinemie (pare să existe însă și deficiență izolată de β-2A-globuline). Autori ca Fudenberg și Franklin (10), Wolff și colab. (citați de 27) etc., sînt de părere că intervin aici defecte genetice, care duc sau nu la manifestări clinice, în prezența unor modificări de laborator evidente ; se atrage atenția asupra unor tulburări numai de ordin calitativ (nu cantitativ) a imunoglobulinelor, care pot să fie responsabile de apariția unor sindroame clinice. În sindromul Aldrich (1), caracterizat prin eczemă infantilă, infecție piogenă sau virală recurentă și trombocitopenie, West (38) relatează o creștere marcată de β-2A-globuline, pe cînd Aldrich și colab. (1) vorbesc doar despre reducerea la jumătate a γ-globulinelor, fără alte modificări.

Aceste puține exemple ilustrează doar faptul că ne găsim încă într-o fază de studiu analitică ; astfel se explică, mai în amănunt, de ce terapeutica bolilor alergice nu a evoluat decît pe liniile cunoscute deja anterior, introducîndu-se doar noi preparate, cu efecte mai puțin toxice, dar și mai puțin active uneori. Nu este mai puțin adevărat însă că s-a făcut o încercare curajoasă de a se suprima imunitatea printr-o serie de mijloace chimice, cunoscute de mai multă vreme ; aceasta a avut ca punct de plecare demonstrarea controlului genetic discontinuu al γ-globulinelor, pe care au făcut-o unii autori. Experiența noastră mică și datele din literatură destul de neconcludente ne vor face să discutăm despre această metodă de tratament (în cadrul articolului de față), fără a putea trage însă concluzii satisfăcătoare.

În afara celor afirmate mai înainte, greutatea prezentării unui astfel de subiect mai constă și în aceea că o serie de preparate, introduse în tratamentul bolilor alergice, sau nu și-au făcut proba timpului, sau nu au fost destul de riguros controlate, fie printr-o observație extrem de critică, fie prin utilizarea unui *placebo*, metodă care prezintă desigur și unele desavantaje. Mai trebuie adăugat și faptul că unele medicamente au influență strictă asupra simptomului clinic

Scanned with OKEN Scanner

(principal sau nu) din „cutare" sindrom alergic şi că menţinerea lor se face mai ales în virtutea unei practici medical-terapeutice, mai mult sau mai puţin îndelungate.

Bazîndu-ne pe toate aceste considerente şi pe supoziţia că studii sintetice ulterioare vor preciza multe din necunoscutele de astăzi în bolile alergice, ne vom mulţumi să discutăm, în continuare, următoarele metode de tratament:

a) antihistaminicele de sinteză, mai ales în ceea ce priveşte preparatele moderne;

b) rolul corticoizilor suprarenali şi locul ce li se cuvine în terapeutica bolii alergice;

c) succesele tratamentului desensibilizant (sau hiposensibilizant) specific;

d) suprimarea chimică a imunităţii;

e) tratamentele speciale în unele sindroame alergice (urticarie, migrenă, astm bronşic etc.).

În mod normal, aici ar trebui să încadrăm şi metodele de diagnostic etiologic al bolilor alergice; poate că în alergie, mai mult ca în orice alt domeniu al patologiei, descoperirea alergenului cauzal, dacă aceasta s-a făcut la timp, este echivalentă cu un început de tratament şi de vindecare, în sensul că evitarea lui duce la dispariţia sindromului prezent. Studii amănunţite arată însă că bolnavul alergic îşi „modelează" sensibilizarea după alergenii din mediu şi tot ele atrag atenţia asupra rolului extrem de important (şi de complicat în acelaşi timp) al „terenului alergic", moştenit sau cîştigat. Eforturile celor mai mulţi terapeuţi-alergologi se îndreaptă în găsirea unor medicamente care să modifice „terenul alergic"; pînă acum însă rezultatele sînt încă nesatisfăcătoare şi, de aceea, noi nu facem decît să menţionăm aceste încercări, de la care se aşteaptă în viitor rezultate mult mai bune.

I. *ANTIHISTAMINICELE DE SINTEZA ÎN TRATAMENTUL BOLILOR ALERGICE*

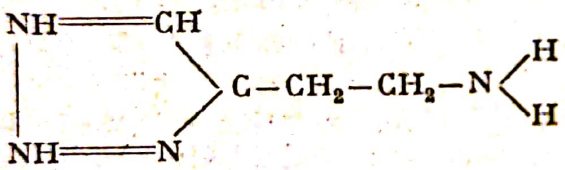
Numărul mare de preparate comerciale antihistaminice (peste 250 relativ bine cunoscute) arată, pe de o parte, eforturile depuse pentru a se ajunge la „antihistaminicul ideal" — adică antihistaminicul care să poată fi întrebuinţat în doze mici, să aibă efect salutar şi să nu prezinte nici o tulburare supărătoare pentru bolnav — şi, pe de altă parte, faptul că un anumit antihistaminic este util numai pentru un „anumit grup" de bolnavi, înrudiţi, probabil, între ei printr-un mecanism propriu în sinteza şi eliberarea histaminei. Cercetările din ultimii ani ne duc însă şi la concluzia că s-au încercat sin-

Scanned with OKEN Scanner

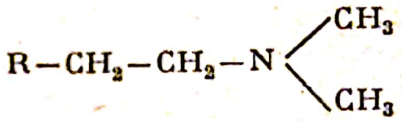
teze de antihistaminice care să acţioneze nu numai împotriva eliberării de histamină, ci şi a altor substanţe, cu rol incomplet dovedit, însă, în fenomenul alergic, precum sînt: serotonina, bradichinina, factorul de permeabilitate, acetilcolina etc. Sinteza unor astfel de preparate s-a reuşit, dar interesul pentru antialergicele de acest tip scade, deoarece acţiunea substanţelor amintite (cu excepţia histaminei) este incertă la om.

În prezent, este considerat ca util numai un antihistaminic care protejează cobaiul contra unui aerosol cu histamină, care altfel ar duce la moarte prin anafilaxie. S-a reuşit sinteza unor preparate cu durată lungă de acţiune (circa 12 ore) şi cu efecte secundare relativ reduse (somnolenţă, oboseală, uscăciune a mucoaselor, hipersensibilizare, agitaţie, anxietate etc.), care se observă la mai puţin de 25% din bolnavi.

Schematic vorbind, se poate afirma că orice antihistaminic are o oarecare similitudine moleculară cu histamina; el acţionează prin ocuparea aceluiaşi loc celular, ca şi histamina. Se pare însă că antihistaminicele nu interferează cu histamina liberată prin agenţi liberatori de histamine şi nici cu reacţia antigen-anticorp.



Histamină

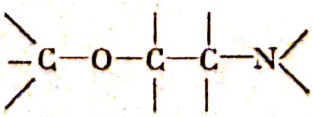


Antihistaminic

În general vorbind, se deosebesc antihistaminice antialergice (?) şi antipruriginoase. Vom trata antihistaminicele, atrăgînd atenţia la fiecare din ele şi asupra altor acţiuni: anticonvulsivantă, tranchilizantă, antiatropinică, anestezic local etc.

Deşi „antihistaminicul ideal" nu a fost sintetizat, s-au făcut unele progrese în toate grupele de antihistaminice cunoscute anterior şi s-au creat grupe noi; numai acest motiv ne obligă să prezentăm, sintetic „apariţiile" noutăţilor medicale din toate grupele[1]. Raportîndu-ne la formula chimică, antihistaminicele au fost împărţite astfel:

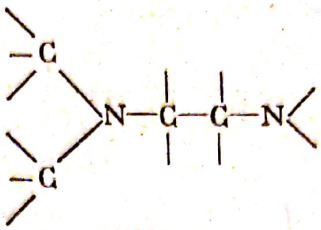
a) Etanolamine, cu următoarea formulă schematică:



[1] Vor fi prezentate numai antihistaminicele care au fost încercate de autor în tratamentul bolnavilor alergici sau cele despre care se discută mai mult în literatura medicală de specialitate; şi acesta este un motiv de prezentare mai largă a acestui capitol.

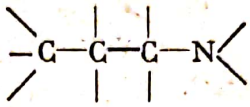
Preparatul cel mai utilizat este difenhidramina (Benadryl);

b) Etilendiamine, cu următoarea formulă schematică:



Preparatul cel mai utilizat este tripelenamina (Pyribenzamina).

c) Alchilamine, cu următoarea formulă schematică:



Preparatul cel mai utilizat este clorfeniramina (Clortrimeton).

d) Grupul ciclizine; preparatele cele mai utilizate fiind cele de clorciclizină (Di-Paralen, Perazil).

e) Fenotiazine; preparatul cel mai cunoscut fiind prometazina (Phenerganul).

f) Grupul tropine — clor-trop-benzil (Terpin).

(La ultimele 3 grupe nu s-a mai dat formula schematică, aceasta fiind sau prea cunoscută — Phenergan — sau prea complicată — ciclizine).

S-a realizat, în sfîrşit, un grup de antihistaminice-amestecuri, ca fenindamina (Tephorina) sau mixturi de antihistaminice ca Multihist.

Etanolaminele se caracterizează prin efecte sedative marcate şi efecte „supărătoare" de tipul atropinei; au o durată mică de acţiune (3 — 6 ore maximum). Sînt utilizate mai puţin decît altădată în tratamentul rinitei periodice şi în pruritul din dermatita alergică; rezultatele sînt satisfăcătoare, după unele statistici, în circa 75% din cazuri. Benadrylul, utilizat de noi, este inferior unor preparate din grupurile *b*, *c* etc. În ultimii ani, se discută despre efectele anticonvulsivante şi antiparkinsoniene ale Dramaminei (din acelaşi grup), produs pe care l-am folosit şi noi într-un număr redus de cazuri.

Etilendiaminele mai noi (tip Pyribenzamina şi mai ales Allercur) sînt în general bine tolerate şi dau puţine tulburări.

Alchilaminele au avantajul de a putea fi administrate în doze mici (4 mg de clorfeniramină sînt egale, ca efect, cu 50 mg de Pyribenzamină). Clortrimetonul şi Polaramina, folosite de noi, nu au apărut superioare celorlalte, mai ales pentru faptul că durata

de acţiune este de 1/2 oră pînă la 6 ore. Unele preparate din acest grup (Actidil, Pyronil) par să aibă însă durata de acţiune de circa 12 ore.

Se afirmă că antihistaminicele din grupul ciclizine (Perazil, Di-Paralen) sînt superioare celorlalte, prin faptul că au o durată lungă de acţiune (circa 12 ore) şi produc „efecte supărătoare" la un număr mic de bolnavi. Aci putem încadra şi hidroxizina (Ataraxul), care ni se pare utilă, mai ales prin combinarea acţiunii antihistaminice şi tranchilizante; este de preferat administrarea ei în alergoze însoţite de anxietate.

Fenotiazinele produc un efect antihistaminic puternic şi sînt, în acelaşi timp, tranchilizante; produc însă somnolenţă prelungită şi sînt semnalate hepatite sau creşterea sensibilizării la lumină. În acest grup se vor sintetiza, în viitor, probabil, preparate cu mare utilitate.

S-a aşteptat foarte mult de la antihistaminicele din grupul tropine, care au şi acţiune anticolinergică. Rezultatele sînt însă mult inferioare speranţelor.

Probabil că forma sub care antihistaminicele sînt cel mai mult utilizate este aceea de mixturi, fie că este vorba de mixturi stimulante, de tipul Plimasinei (tripelenamină, 25 mg, metilfenidat, 5 mg), administrate pentru aceste calităţi în timpul zilei, fie despre mixturi antihistaminice-decongestive, de tipul Rynatanului (clorfeniramină, 8 mg; pirilamină, 25 mg; fenilefrină, 25 mg) sau Ornadeei (clorfeniramină, 8 mg; izopropamide, 2,5 mg; fenilpropanolamină, 5 mg), utilizată în tratamentul rinoreei din rinita sezonieră sau perenă, fie mixturile antihistaminice bronhodilatatoare, de tipul Tedral-anti-H (clorfeniramină 2 mg; efedrină, 25 mg; teofilină, 130 mg; fenobarbital, 8 mg). Se încearcă în acest fel să se reducă (sau să se elimine) unele din efectele supărătoare ale antihistaminicelor şi să se completeze acţiunea lor prin asocierea cu alte medicamente, făcîndu-le astfel mai utile în astmul bronşic, rinită etc. Aşa cum aminteam la începutul acestui studiu, obţinerea unui număr mare de preparate antihistaminice comerciale a obligat pe cercetăror să găsească metode mai riguroase pentru aprecierea acţiunii lor (impresia clinică nemaifiind socotită suficientă). S-au studiat, astfel, în camere cu anumită cantitate de polen, Rynatanul şi altele, atît clinic, biologic, cît şi prin observaţie directă asupra modificărilor mucoasei nazale; rezultate bune s-au înregistrat în privinţa simptomelor subiective, tulburările obiective (edemul local) fiind mai puţin influenţate (Moch Jr.) (24).

Piribenzamina, Periactinul etc. au fost cercetate de către Siegler şi colab. (34), în raport de: doza medie utilă pentru

Scanned with OKEN Scanner

minimum 50% dintre bolnavi, cu efecte toxice nule, şi doza maximă utilă, cu efecte toxice apărute la o proporţie de maximum 25% dintre bolnavi. În acest fel se pot compara unele medicamente între ele; dacă se substituie intermitent un *placebo*, ne putem asigura şi de faptul că răspunsul medicamentului este specific. Concluzia parţială este aceeaşi: „antihistaminicul ideal" nu a fost găsit, deşi s-au eliminat unele din defectele acestor medicamente şi s-a fixat mai bine posologia (aceasta nu înseamnă însă că trebuie exclusă observaţia individuală). Pentru cazurile dificile, de intoxicaţie cu antihistaminice (iritabilitate, suprastimulare şi chiar convulsii), s-a căutat un antidot; cel mai util pare să fie Na-tiopentalul (histamina pare să nu fie efectivă clinic).

Antihistaminicele antipruriginoase (nu toate antipruriginoasele au însă acţiune antihistaminică) au fost introduse de curînd în terapeutică; s-a plecat de la ideea că mediatorul periferic al pruritului ar fi histamina (sau substanţe înrudite), ceea ce pare să nu fie decît în parte adevărat. Fibrele nervoase transmiţătoare ale „senzaţiei de prurit" trec prin tractul spinotalamic; inhibarea s-ar putea face deci prin depresive centrale şi totuşi morfina şi opiaceele măresc pruritul.

Eficacitatea medicamentelor antipruriginoase este greu de evaluat (Cormin şi colab.) (6); este aproape obligatoriu să existe comparaţia cu un *placebo*.

Trimeprazina, produs din grupul fenotiazinelor (asemănător cu Sparina), se administrază în doze de 2,5 mg, de 4 ori/zi. Efectele sînt superioare celor obţinute cu *placebo*.

Dexclorfeniramina (Polaramina) este un izomer al clortrimetronului şi se administrează în doze de 2 mg, de 4 ori/zi; noi am folosit-o în urticarie, dermatită etc., cu rezultate îndoielnice. Din grupul fenotiazinei s-a mai sintetizat şi metdilazina (Tacaryl), care este considerată, în doze de 8 mg, de 2 ori/zi, ca cel mai bun antipruriginus.

Un antihistaminic dintr-o clasă nouă — ciproheptadine (Periactin) — are indicaţii, în doze de 4 mg de 3 ori/zi, în urticarie, neurodermită, dermatită etc.

Ca şi pentru celelalte antihistaminice, este şi aici adevărată observaţia că antipruriginosul „ideal" nu a fost găsit; este posibil ca sintezele ulterioare din grupul fenotiazinei să rezolve acest tratament dificil.

Înainte de încheierea acestui capitol, trebuie discutat succint şi despre tratamentul cu histamină, care s-a dovedit util uneori numai în alergia fizică, şi mai ales despre histaglobină, asociere de γ-globulină umană 6 mg%, histamină dihidroclorică

0,075 mg% şi sodiu tiosulfat 16 mg%. Se administrază cîte 2 ml la 4—6 zile; rezultate bune, în cîteva săptămîni sau luni. Introducerea medicamentului se bazează pe observaţia lui Parrot şi Laborde că serul populaţiei alergice nu are proprietăţi antihistaminice. După cîţiva ani de aplicare nu sînt indicii ale unor efecte bune şi de durată (Franklin) (10); Gelfand şi colab. (16) o consideră utilă, iar noi avem o experienţă redusă.

Tratamentul cu *heparină* a plecat de la ideea că această substanţă ia parte la conjugarea histaminei eliberate (poate printr-o acţiune de „balans" în prevenirea exceselor); la animal, heparina previne moartea produsă prin dozele letale de eliberatori de histamină (48/80, polimixina B etc.). La om, acţiunea heparinei în sindroamele alergice este mai puţin dovedită, iar în ceea ce priveşte utilitatea ei trebuie aşteptată şi proba timpului.

Ca o concluzie parţială a acestui capitol, se poate afirma că antihistaminicele, deşi utile deseori, au importanţă în terapeutica bolilor alergice, mai ales prin „popularitatea" lor; faptul că ele sînt folositoare în urticarie (de exemplu) nu înseamnă că urticarea este o boală alergică, ci că poate medicamentul este el însuşi competitiv la eliberarea histaminei (Păunescu-Podeanu) (26). Autori ca Austen (2), prin studii *in vitro*, arată că interreacţia antigen-anticorp eliberează histamină (şi alte substanţe); se pune întrebarea dacă antihistaminicele de sinteză nu ar interveni în însuşi mecanismul de liberare a histaminei. Acest punct de vedere nu este dovedit şi noi socotim, pe baza datelor din literatură, că aceste substanţe nu fac parte din terapeutica direct patogenică, ci din cea competitivă, adică au aproximativ acelaşi loc de acţiune, ca şi histamina. Atîta vreme cît nu am dovedit că boala este alergică, avem voie să întrebuinţăm ca tratament principal antihistaminicele de sinteză; după aceea, hiposensibilizarea sau eliminarea alergenului sînt însă net superioare.

II. *TRATAMENTUL CU CORTICOIZI SUPRARENALI* [1]

Afirmaţia că fiecare steroid suprarenal nou vrea să fie socotit rivalul tuturor celor vechi şi că poate fi considerat mai puternic şi mai puţin toxic decît celelalte este valabilă şi în terapeutica bolilor alergice. Totuşi, pentru cei mai mulţi autori [Hare (19), Frankland (13) etc.] Prednisonul şi Prednisolonul,

[1] În acest capitol nu se va discuta decît despre noutăţile terapeutice cu rol în tratamentul bolilor alergice.

Scanned with OKEN Scanner

sub diverse forme de administrare, rămîn steroizii cei mai indicaţi în tratamentul sistematic.

În general vorbind, se poate susţine că administrarea medicaţiei cu corticoizi suprarenali, în practica medicală curentă, este excesivă. Indicaţiile acestei medicaţii rămîn cu mult în urma administrării practice. Pentru alergolog [Melby (25) etc.], numai puţine sindroame vor fi tratate, obligatoriu, cu corticoizi suprarenali; acestea sînt (sistematizate după experienţa unor autori şi a noastră):

1. Astmul acut (paroxismul prim sever).
2. *Status astmaticus.*
3. Edemul angioneurotic cu obstrucţie glotică (sau iminenţă).
4. Reacţiile alergice severe la medicamente.
5. Anafilaxia datorită insectelor şi veninurilor.
6. Criza de deglobulizare din anemia hemolitică autoimună.
7. Purpura idiopatică trombocitară.
8. Reacţiile posttransfuzionale (prin incompatibilitate de grup sanguin).
9. Purpura alergică cu hemoragie intracerebrală şi sîngerare a mucoasei intestinale.
10. Vasculita alergică necrotizantă.

Chiar şi în aceste cazuri este bine ca indicaţiile de corticoterapie să fie de scurtă durată sau intermitente; unii bolnavi rămîn dependenţi de tratamentul cu steroizi şi pot prezenta în timp tulburări metabolice mari. Nu este mai puţin adevărat însă că unii bolnavi suportă, fără prea mari dificultăţi, un tratament cu steroizi suprarenali timp de 4—5 ani; considerăm că aceasta este excepţia, şi nu regula generală. Pericolele cele mai mari par să apară la copii, în perioadele de creştere, cînd corticoterapia trebuie suprimată.

Se insistă astăzi pentru tratamentele locale cu corticoizi; din acest punct de vedere, se pare că Triamcinolonul cedează locul Fluocinolonului (Hare) (19), în concentraţie de 0,025% (sau chiar de 0,01%). În eczemele infantile se recomandă un bandaj impregnat cu hidrocortizon 1% şi silicone 10% sau un amestec de Soframicină cu Gramicidină şi hidrocortizon, care, administrat sub formă de aerosoli, produce un film extrem de subţire pe piele, ajutînd în acest fel la vindecare.

În ultimii ani s-au izolat 2 corticoizi: betamethasone (Celestone) şi paramethasone (Haldrone), cu acţiuni antiinflamatoare şi antialergică deosebite (Guld şi colab.); 0,6 mg betamethasone şi 2 mg paramethasone ar fi egale cu 5 mg Prednison, dar cu efecte mult superioare, în dermatite. Va fi nevoie de un timp oarecare pentru verificarea acestor acţiuni ale corticoizilor

Scanned with OKEN Scanner

amintiţi în bolile alergice. În aceeaşi ordine de idei, unii autori (Schlayer R. W., de exemplu, citat de Frankland) (13) îşi pun întrebarea dacă unii corticoizi suprarenali (poate chiar toţi) nu antagonizează cu histamina existentă sub altă formă în bolile alergice, deci dacă histamina, care ar putea (sub aceste forme) juca un rol reglator în microcirculaţie, nu ar fi antagonizată de steroizii corticosuprarenali, aceştia din urmă avînd un rol direct antialergic, nu numai antiinflamator. Această ipoteză nu este dovedită; ea merită însă, după părerea noastră, a fi luată în consideraţie; pînă la verificarea ei, noi considerăm că steroizii corticosuprarenali au un rol antiinflamator şi că, prin aceasta, intervin în bolile alergice. Unii autori, printre care J. C. Roberts Jr. (32), au studiat, prin tehnici de transfer celular şi de fluorescenţă a anticorpilor etc., care este rolul diverselor celule (limfocit, plasmocit, macrofag etc.) în formarea anticorpilor. Pentru unii dintre ei, limfocitul este celula care iniţiază sinteza anticorpilor (precipitanţi în principal) şi în cursul acestor perioade se metamorfozează mai întîi spre celule preplasmatice (din ziua a 3-a pînă în ziua a 6-a) şi apoi spre celule plasmatice (maximum de anticorpi circulanţi există în ziua a 8-a — a 9-a). Studiile nu au fost în totalitate confirmate (mai ales de către Coons). S-a pus întrebarea dacă tratamentul cu corticoizi suprarenali nu intervine tocmai în metamorfozarea limfocitului spre plasmocit şi dacă nu are astfel un rol direct în fenomenul imunoalergic. Deocamdată, nu există un răspuns precis la această chestiune, influenţa corticoizilor suprarenali (cortizol) asupra anticorpilor fiind o problemă mult controversată în literatura de specialitate; de altfel, ne este cunoscut doar faptul că steroizii suprarenali nu au o activitate limfocitokariorectică asupra limfocitului matur (Th. Fr. Dougherty) (7).

O altă problemă care merită să fie luată în consideraţie este aceea a momentului întreruperii totale a terapiei cu corticoizi suprarenali. Nu există date suficiente în literatură pentru a susţine, temeinic, vreun punct de vedere; nouă ni se pare că o creştere masivă a mucopolizaharizilor sanguini, în sindroame ca astmul bronşic sau angeita necrotică, lipseşte în cel mai bun caz corticoterapia de eficacitate.

Nu se poate răspunde astăzi nici la întrebarea: ce rol au corticoizii suprarenali în tratamentul alergozelor de tip hipersensibilizare întîrziată (tuberculinică, celulară). Clinic, par să aibă efecte minime; dacă se dovedeşte însă că pot *interveni* în mitozele limfocitelor mari, atunci poate că trebuie să revedem în amănunţime momentul prim şi posologia aplicării acestui tratament.

Scanned with OKEN Scanner

III. *TRATAMENTUL DESENSIBILIZANT (HIPOSENSIBILIZANT) SPECIFIC*

Cele mai bune şi mai constante rezultate în tratamentul bolilor alergice au fost obţinute fie prin îndepărtarea alergenului (scoaterea din mediu), fie prin aplicarea tratamentului hiposensibilizant. Rinita periodică, dermatita de contact (rezultate parţiale) şi astmul bronşic alergic (pe statisticile mari, etiologia alergică în astmul bronşic nu depăşeşte 40% din totalitatea cazurilor) beneficiază de tratamentul hiposensibilizant specific (polen, praf de casă şi de pat, pene etc.) în proporţie mai însemnată decît de oricare alt fel de tratament. Experienţa noastră aduce noi date în sprijinirea proporţiei de circa 80% vindecări prin acest tratament. Numai acolo unde tratamentul hiposensibilizant nu ne dă rezultatele scontate sau unde nu se poate prepara un alergen hiposensibilizant, este indicat a se scoate bolnavul din mediu (mai ales cei care suferă de boli profesionale). În ultimii 6—7 ani se discută mult despre modul de administrare a tratamentului hiposensibilizant; dacă pentru astmul de ricin s-a stabilit că tratamentul cel mai puţin periculos (şi relativ eficace) este cel *per os*, în doze de 1/10 000 000, pentru celelalte boli alergice problema este încă în studiu. Această observaţie a lui Panzani a fost verificată şi de noi pe un număr relativ mare de bolnavi cu astm de ricin (29). Unii autori [Seropian, H. Gavrilescu (33) etc.] recomandă pentru astmul bronşic polinic, de intensitate medie, administrarea polenului prin scarificare; alţii [Wilhelm (41) etc.] recomandă, pentru polenul de *ragweed*, administrare *per os*, dar rezultatele sînt inferioare celor pe cale intracutanată. Cele mai interesante discuţii (4) (5) le-a suscitat însă administrarea polenului asociat cu diverse emulsii, ceea ce face, pe de o parte, ca doza să poată fi mai mare şi, pe de alta, să se reducă numărul de injecţii de la minimum 20 la 6 sau chiar 2. În S.U.A., 1/2 din clinicile de alergie utilizează acest fel de tratament, introdus de Brown (5) în 1962. Pentru Frankland (13), modalitatea aceasta terapeutică prezintă riscuri prea mari : reacţii locale întinse şi chiar ulceraţii, ca şi reacţii generale severe prin supradozare. Gaillard şi colab. (14), care fac un studiu comparativ al tratamentului cu extract salin de polen, extract de polen în emulsie şi extract de polen apos în emulsie, atrag atenţia asupra faptului că cele mai multe reacţii locale şi generale au apărut la tratamentul cu extract de polen în emulsie, deşi rezultatele generale bune sînt aproximativ egale în cadrul celor trei grupe de bolnavi. Noi nu am întrebuinţat acest fel de tratament; socotim însă că va trebui să-şi facă proba timpului.

Scanned with OKEN Scanner

Discuţii importante suscită şi întrebarea dacă cele mai multe reacţii postmedicamentoase sau cele din „alergia alimentară" sînt datorite unui veritabil mecanism alergic sau sînt defecte enzimatice, ori metabolice sau chiar „erori de metabolism" — intoleranţe metabolice. Pinky (27) atrage atenţia asupra faptului că Primaquina, fenacetina, Sedormidul etc. lucrează de fapt (în modificările imunologice) numai pe hematiile deficitare în glucozo-6-fosfatdehidrogenază; nu este mai puţin adevărat însă că există şi un factor individual (individualitate metabolică) seric, absolut necesar în producerea (sau absenţa) acestor tulburări. Această linie de cercetare pare a fi extrem de promiţătoare în rezultate; dacă se va dovedi exactă şi se va extinde şi la alte produse, va trebui să fie „îndepărtat" toxicul respectiv, dar va trebui făcut şi tratamentul modificării imunologice particulare. În patogenia aşa-numitelor alergii alimentare, se pune întrebarea care este contribuţia anticorpilor (precipitanţi, în special) şi care este contribuţia altor factori neimunologici. Se ştie că numai un număr mic [22 din 87 pe studiul relatat de Pinky (27)] de indivizi cu anticorpi precipitanţi la lapte prezentau şi tulburări obiective sau subiective; acelaşi lucru s-a demonstrat şi pentru anticorpii precipitanţi la ou, făină de grîu etc. Se mai cunoaşte astăzi că există familii cu „hipersensibilizare" la un singur aliment (ou, de exemplu). Dacă studii mai bogate vor dovedi că în principal este vorba, în aceste cazuri, de unele deficienţe enzimatice, atunci tratamentul va trebui adecvat acestora şi nu hiposensibilizării specifice. De altfel, cu excepţia a puţine alergene (ou, lapte, făină), nu există un tratament hiposensibilizant specific în „alergia alimentară". Pentru ieşirea din acest impas, a fost propus tratamentul cu propeptane (sau polipropeptane), socotind că în acest fel se va reuşi o veritabilă desensibilizare. Autori ca Rinkel (31) şi alţii consideră că, prin propeptane, nu se reuşeşte altceva decît să se scadă pragul de sensibilitate la alergenul alimentar respectiv; noi socotim (23) (pe un studiu de circa 100 de bolnavi) că acest fel de tratament este foarte util, în cure mijlocii, pentru cazurile cu sensibilizări multiple (la alimente principale), dar că nu produce o veritabilă hiposensibilizare specifică. Judicios administrat, acest fel de tratament se dovedeşte, în timp de cîteva luni, a avea indicaţii în cazurile mai înainte amintite.

IV. *SUPRIMAREA CHIMICA A IMUNITAŢII*

Ca urmare a ipotezei că producerea anticorpilor ar fi urmarea proliferării unor anumite celule, s-a întrevăzut posibilitatea de a inhiba creşterea acestor celule prin substanţe de

Scanned with OKEN Scanner

tipul 6-mercaptopurinei, aminopterinei etc. Metodele noi de lucru : culturile de țesuturi (cu adăugare de inhibitori puternici), izotopii radioactivi etc. au dat un impuls puternic acestor cercetări. În ultimii ani s-a strîns o literatură bogată privind suprimarea imunității prin agenți chimici [vezi R. Schwartz și J. André (35) etc.].

În cele ce urmează ne propunem să trecem în revistă cele mai importante lucrări din literatura de specialitate, experiența Institutului de medicină internă fiind încă relativ redusă. Se va discuta despre : a) agenții alchilanți ; b) antagoniștii acidului folic (6-mercaptopurina) ; c) amestecurile de agenți (salicilați, solvenți organici, antibiotice etc.).

a) *Agenții alchilanți* au fost introduși de multă vreme în tratamentul unor afecțiuni hematopoietice. Hektoen (citat de R. Schwartz) (35) a socotit că azot-iperita este un agent citostatic al producerii de anticorpi ; s-a constatat însă că producerea de anticorpi este relativ puțin afectată, dacă antigenul este administrat cu mai puțin de 4 zile înainte de injecția de N-iperită. Green (18) arată însă că N-iperita întîrzie numai apariția titrului maxim de anticorpi, ceea ce indică faptul că este mai tulburat răspunsul secundar, decît răspunsul imun primar.

Un alt produs, *Tris* (*β-cloretil*), după Philips și colab. (28), nu face decît să deprime răspunsul anamnestic. *TEM* (*trietilenmelamina*) inhibează numai răspunsul secundar și nu are nici o acțiune pe răspunsul imun primar. *Novaembichina* [2-cloropropil-bis (2-cloretilamina)] întîrzie apariția anticorpilor. *Endoxanul* (ciclofosforamida) poate preveni apariția șocului anafilactic la cobai.

Hipersensibilitatea de tip tardiv este mai puțin influențată de aceste substanțe, deși s-a susținut pînă de curînd contrariul (lucrări în legătură cu grefa cutanată și cu sindromul nefrotic).

În clinica umană aceste substanțe nu s-au dovedit prea utile ; unii autori au obținut unele rezultate favorabile (dar temporare și întîmplătoare) în sindromul nefrotic și glomerulonefrita cronică. În lupusul eritematos diseminat, s-a observat un efect dramatic.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune, în prezent se pare că ciclofosforamida blochează proliferarea plasmocitară (mai ales splenică) și că N-iperita întîrzie fagocitarea alergenului.

b) *Antagoniștii acidului folic* par să blocheze acțiunea reductazei dihidrofolice ; deficiența în acid folic reduce titrul de

Scanned with OKEN Scanner

aglutinare. *Aminopterina* face să nu apară sensibilitatea tuberculinică tardivă şi opreşte cazeificarea granuloamelor tuberculoase; ea suprimă sensibilizarea la toxoid difteric şi, după unii autori, imunitatea tumorală. În clinica umană, rezultatele sînt neconcludente în artrita reumatoidă; în psoriazis, ele sînt reduse.

6-*Mercaptopurina*, în doză de 6 mg/kilocorp/zi, blochează răspunsul imun primar (la serumalbumină eterologă), dar are efect redus în răspunsul imun secundar [dozele mari inhibează şi răspunsul secundar imun — Sterzl (36)]. În clinica umană, s-a arătat că un bolnav cu lupus eritematos diseminat ar fi beneficiat de tratamentul cu 6-mercaptopurină; la fel ar fi beneficiat un caz de anemie hemolitică autoimună, rezistentă la corticoterapie. Deşi experienţa este încă foarte redusă, nouă ne pare că, judicios aplicat, acest tratament poate fi folositor.

8-Azaguanina suprimă producerea de anticorpi *in vitro* iar 5-bromouracilul este doar un inhibitor al metabolismului acidului dezoxiribonucleic. Aceste ultime două substanţe, de altfel ca şi β_2-fenilalanina (inhibitor de fenilalanină), sînt experimentate în principal pe animale şi rezultatele ţin de specia pe care s-a lucrat.

c) *Amestecuri de agenţi.* Salicilatul de Na, prin buna lui acţiune, pare a reduce hipersensibilizarea la streptococ (?) în reumatism; parţial, el reduce formarea de anticorpi la *Str. viridans* (ca şi reacţia cutanată) şi reduce leziunile arteriale (ca şi anticorpii circulanţi) din boala serului. În eritroblastoza fetală (ar reduce aglutininele) rezultatele sînt nesatisfăcătoare. Se consideră astăzi că, de fapt, salicilatul de Na nu intervine în formarea anticorpilor (poate în modificarea precipitării unor proteine).

Benzenul şi tetraclorura de carbon intervin puţin în formarea anticorpilor.

Sulfamidele şi penicilina nu par să intervină în producerea de anticorpi; streptomicina stimulează, iar tetraciclina deprimă imunitatea. Cloramfenicolul reduce producerea de anticorpi.

Ca o concluzie parţială a acestui capitol, pînă astăzi nu ne este destul de clar dacă inhibitorii creşterii celulare suprimă şi formarea de anticorpi. Este posibil ca în unele boli „numite autoimune" şi poate în imunitatea de grefă să se obţină unele rezultate; cel mai indicat de administrat ni se pare 6-mercaptopurina sau o combinare de 2—3 substanţe.

Scanned with OKEN Scanner

Nu este în intenţia noastră a descrie pe larg tratamentul diferitelor sindroame alergice, ci doar de a face unele generalizări sau a indica unele tratamente speciale; de altfel, succese terapeutice foarte însemnate, în afara celor descrise în capitolele de generalităţi (antihistaminice etc.), nu au fost consemnate.

Unul din sindromele cele mai răspîndite este urticaria; pe statistici mari, care cuprind peste 5 000 de cazuri (20), se demonstrează că numai circa 50% dintre urticarii au etiologie alergică. Ca indicaţie generală, se poate afirma că, acolo unde a fost descoperit alergenul (şi acest fapt este uneori dificil), tratamentul desensibilizant specific sau îndepărtarea alergenului sînt cele mai utile. Pentru a uşura indicaţiile terapeutice, unii autori [de exemplu Baughman şi colab. (3)] descriu 7 tipuri de urticarie, cu tratamentele respective. Acestea sînt:

a) urticaria peptonică, în care peptona apare ca un liberator de histamină; sindromul durează 1—3 zile şi se însoţeşte de roşeaţă, cefalalgie etc. Sînt necesare măsuri profilactice (apare mai frecvent la marii mîncători şi la unii alcoolici), desensibilizare specifică, dacă a fost descoperit un alergen şi eventual desensibilizarea nespecifică cu histamină-fosfat;

b) urticaria colinergică cu papule mici, prurit intens şi, uneori, crampe abdominale, diaree, salivaţie abundentă, cefalee; durează luni sau chiar ani. Testul diagnostic pare să fie intradermoreacţia cu mecholyl 1/5 000. Indicaţia primă de tratament, după diferiţi autori, este hidroxizina (Ataraxul);

c) urticaria la rece, cu transfer pasiv pozitiv în cel mult 50% din cazuri. Desensibilizarea specifică, executată cu multă răbdare, sau cea nespecifică (mai ales cînd crioglobulinele sînt absente), cu histamină-fosfat, sînt utile;

d) urticaria din boala serului, însoţită sau nu de simptomatologia respectivă, putînd precede angeita de hipersensibilizare sau periarterita nodoasă. Cel mai frecvent, antihistaminicele de sinteză au mică valoare; corticoizii suprarenali pot să fie utili. În cazul cînd alergenul este un medicament (penicilină, streptomicină, sulfamide etc.), este indicată fie desensibilizarea specifică (penicilină), fie înlăturarea acestuia;

e) urticaria de inhalanţi (polen, acroleină, pene, formaldehidă etc.) se tratează, cel mai frecvent, prin hiposensibilizare specifică;

f) dermografismul imediat răspunde cel mai bine (după aceiaşi autori) la hidroxizină;

g) dermografismul tardiv, veritabil fenomen Arthus, răspunde la corticoizii suprarenali.

Scanned with OKEN Scanner

Noi considerăm că, într-o secţie de alergie bine utilată, indicaţiile autorilor respectivi vor fi utile în tratamentul acestui sindrom, care este uneori aproape disperant.

Tratamentul migrenei a înregistrat prea puţine succese în ultimii ani; din cele peste 1 700 de remedii (A. P. Friedman) (12), doar cîteva sînt de luat în consideraţie. În acest capitol ne interesează doar tipurile 1 şi 4 din clasificarea obişnuită a migrenei; în tipul 1 intră : *durerea de cap vasculară de tip migrenă* (asociată cu greaţă, vărsături, anorexie, tulburări senzoriale etc. şi care este adesea familială) care cuprinde : migrena clasică, migrena comună (premenstruală, menstruală etc.), cefalalgia histaminică şi migrena oftalmoplegică; în tipul 4 intră *durerea de cap din reacţia vasomotorie nazală.*

Nu se pot pune indicaţii generale de tratament pentru toţi bolnavii cu migrene; desigur că rămîne în vigoare schema generală de tratament profilactic şi tratament de atac (combinaţii cu aspirină, cafeină, prometazină, Librium etc. şi mai ales tartratul de ergotamină, în diverse formule magistrale). Dacă s-a descoperit alergenul, atunci se pune indicaţie de hiposensibilizare; rezultate satisfăcătoare par să se obţină prin desensibilizare cu histamină (se începe cu 0,01 mg şi se creşte zilnic, dacă nu există reacţie cutanată) în cefalalgia histaminică.

În general vorbind, vasodilatatoarele (acid nicotinic, pinoilcarbinol etc.), analgezicele şi sedativele îşi au rolul lor în tratamentul migrenei [după Witty (40)].

În ultimii ani se insistă asupra Methisergidului, în doză de 2 mg, de 3 ori/zi (se poate ajunge la 12 mg/zi); experienţa noastră mică ne confirmă numai în parte această indicaţie. Contraindicaţiilor numeroase (sarcina, hipertensiunea arterială, boala coronariană severă, tromboflebita, ulcerul duodenal şi peptic, bolile renale etc.) îi scad serios din valoarea terapeutică.

Sindromul care pune totuşi cele mai multe probleme de tratament (uneori şi de diagnostic etiologic) este *astmul bronşic.*

Este explicabil astfel de ce au fost făcute numeroase încercări terapeutice, atît pentru accesul de astm, cît şi pentru profilaxia lui. Din cauza gravităţii sindromului, se mai pune şi problema indicaţiei sau contraindicaţiei corticoizilor suprarenali; cei mai mulţi autori [citãm pe Eisenberg şi colab. (8) (9)] sînt de părere că atacul mijlociu şi moderat sever răspunde bine la tratamentul cu efedrină (sub o formă oarecare), epinefrină, aminofilină sau izoproterenol 1/200 (în aerosoli sau sublingual) şi că numai rareori este nevoie de corticoizi suprarenali. În ceea ce priveşte *status asmaticus*, în afară de tratamentul infecţiei respiratorii acute (uneori foarte greu de evidenţiat clinic), rehidratarea cu cantităţi mari de lichide glucozate izo-

Scanned with OKEN Scanner

tonice, mai ales la copii [Levin şi colab. (23)], şi tratamentul bolilor asociate (bronşita cronică, tuberculoza pulmonară, atelectazia, reacţiile anafilactice etc.), există indicaţie pentru administrarea corticoizilor de sinteză, chiar în perfuzie intravenoasă.

Asocierile medicamentoase de tipul Librium plus teofilină şi efedrină s-au dovedit utile în circa 90% din cazuri, pentru autori ca Bloom şi colab. (4), Friedman (11) etc., comparativ cu un *placebo*. La fel, Eisenberg şi colab. (8) consideră foarte utilă asocierea de hidroxizină, efedrină şi teofilină. Noi nu avem nici o experienţă cu aceste asocieri medicamentoase (ci numai cu fiecare în parte); ni se par însă logice şi utile, deoarece limitează abuzul de corticoizi. Tratamentul desensibilizant specific are aici indicaţia majoră (mai ales pentru „astmul de fîn", rinita periodică); rezultatele bune (peste 80%) sînt superioare net celor cu antihistaminice de sinteză şi în timp chiar corticoterapiei. Aceeaşi afirmaţie se poate susţine, pe statistici însemnate, şi pentru hiposensibilizarea cu praf de casă, praf de pat, pene şi chiar cea alimentară.

Încercările de tratament (specific pentru unii, nespecific pentru cei mai mulţi) cu vaccinuri virale şi bacteriene, obţinute prin culturi din nazofaringe şi spută, sînt uneori urmate de rezultate favorabile; mulţi autori îşi pun mari speranţe în ele, mai ales în cazurile cu suprainfecţie bronşică.

Tratamentul chirurgical, propus de K. Nakayama şi apoi de Overholt, ambii citaţi de W.A. Frankland (13), şi care constă în glomectomie, este urmat de rezultate bune numai în unele cazuri. Atît pentru aceasta, cît şi pentru cele de mai sus (vaccinuri) experienţa noastră este abia în formare.

VI. *CONCLUZII. PERSPECTIVE*

În ultimii ani se observă, pe de o parte, o restrîngere a incidenţei sindroamelor şi bolilor alergice, odată cu pătrunderea în adîncimea mecanismului imunoalergic, iar pe de altă parte, o lărgire a lor prin descrierea de noi sindroame, rezultat obişnuit al introducerii tehnicii de lucru actuale. În ceea ce priveşte prima parte a observaţiei, se admite astăzi că nu orice eliberare de histamină se datoreşte „conflictului antigen-anticorp" şi că există o patogenie proprie a acesteia; urticaria, pruritul etc. au în circa jumătate din cazuri o etiologie nealergică. Se discută încă în literatura de specialitate dacă o parte însemnată din „alergiile medicamentoase" şi alimentare au o veritabilă etiologie alergică sau sînt datorite unor tulbu-

rări enzimatice, care țin de constituția bolnavului însuși, chiar dacă manifestarea clinică nu apare decît în prezența unui „factor seric" specific imunologic. În fața acestor noi date ale cercetării, se pune întrebarea asupra valorii „strict alergologice" a tratamentului cu antihistaminice de sinteză, în cazurile urmate de rezultate bune. Dacă adăugăm la acestea și faptul că abia în ultimii ani se face o cercetare științifică a acestor substanțe — cu mijloacele actuale — și că rezultatele sînt uneori în contradicție cu „practica" sau „popularitatea" unui medicament de acest fel, înțelegem de ce valoarea propriu-zisă a antihistaminicelor de sinteză pare să fie invers proporțională cu numărul lor foarte mare. Perspectiva, mai mult sau mai puțin îndepărtată, este de a găsi o substanță care să se apropie mult de „antihistaminicul ideal" și care să poată fi asociată cu medicamente care să intervină direct în conflictul antigen-anticorp sau să modifice „terenul alergic".

Partea a doua se referă la descrierea de noi sindroame alergice la copil sau la adult, la sistematizarea unor modificări alergice în raport cu tulburările imunoglobulinelor. Deși sînt raportate încă de pe acum rezultate interesante și se întrevăd unele din căile de rezolvare, nu știm încă destul despre anticorpii de tip reagină, cutan-sensibilizanți etc., care au rol însemnat în fenomenele alergice ; nu avem încă suficiente cunoștințe despre complexele antigen-anticorp, despre asemănările și deosebirile dintre alergia umană și anafilaxia experimentală pe animale și mai ales despre „terenul alergic" ori declanșarea și pe alte căi decît cele obișnuite (sistem nervos, glande endocrine etc.) a fenomenului imunoalergic uman. Noi credem că descoperirea uneia sau mai multor substanțe (de tipul anafilatoxinei), cu rol fundamental în alergie, va însemna un mare pas înainte, atît în înțelegerea mecanismului, cît și în aplicarea tratamentului rațional și eficace. Deocamdată, nici chiar hiposensibilizarea specifică, cel mai util dintre tratamentele obișnuite, nu ne satisface integral, deși este astăzi pe punctul de a fi îmbunătățită serios ; îndepărtarea totală a alergenului nu este posibilă deseori și nici nu ne dă siguranța că bolnavul nu-și va „modela" sensibilizarea la noi alergeni de mediu.

S-au pus mari speranțe în tratamentul cu corticoizi de sinteză ; într-adevăr, el este extrem de util în cazurile severe, dar majoritatea bolnavilor rămîn corticodependenți. Se caută să se dovedească (ceea ce se întrevede încă de pe acum) că steroizii suprarenali au rol în mecanismul însuși al fenomenului imunoalergic, adică intervin în însăși producerea de anticorpi : de asemenea, este pe cale de a se demonstra că

Scanned with OKEN Scanner

aceleaşi medicamente au rol în cuplajul cu complementul (în unele modificări imunologice sanguine). Se crede că steroizii suprarenali ne vor fi de ajutor în sindroamele de hipersensibilizare tardivă; pînă acum nu numai că nu s-a adeverit această ipoteză de lucru, dar se pune chiar întrebarea, în care din aceste cazuri pot să fie întrebuinţaţi, fără oarecare nocivitate.

Tratamentul care părea să aibă cele mai solide baze raţionale era cel de „suprimare chimică a imunităţii"; dar, fie că nu a fost sintetizată substanţa cea mai potrivită, fie că nu cunoaştem destul de bine posologia ei, fie că ne-au scăpat necunoscute extrem de importante în alergia umană, rezultatele terapeutice sînt mult sub aşteptări. Este posibil ca această cale să nu fi fost exploatată suficient; momentan se cere însă încă mare prudenţă în administrarea tuturor acestor medicamente.

Toate aceste observaţii arată că s-a îmbunătăţit metodologia cercetării ştiinţifice în alergie, s-au adîncit unele din mecanismele fenomenului imunoalergic şi că sînt probabile „unele revoluţionări" ulterioare, de la care vor apărea şi metode noi de tratament sau îmbunătăţirea celor cunoscute deja.

Momentul actual ne obligă însă la serierea importanţei tratamentului sindroamelor alergice. Pe primul plan stau, desigur, tratamentele hiposensibilizante specifice sau îndepărtarea alergenului (acolo unde se poate); pare deci obligatoriu efortul continuu de îmbunătăţire a diagnosticului etiologic (fişe speciale, teste cutanate şi de provocare, regimuri de eliminare, jurnale alimentare, preparare de alergeni speciali de mediu etc.), în vederea administrării unui tratament raţional. În cazurile severe se poate începe cu aplicarea corticoizilor suprarenali; trebuie să ne ferim însă de abuz şi, pe cît posibil, de tratamentele prelungite. Antihistaminicele de sinteză dau rezultate bune în unele sindroame alergice „minore" (rinită etc.) şi aici îşi au indicaţia lor bine stabilită, mai ales dacă hiposensibilizarea este greu de aplicat. La ceilalţi bolnavi ele sînt numai ajutătoare, deşi foarte utile şi nu ne scutesc de cercetarea susţinută pentru determinarea etiologiei.

Rămîn în aplicarea practică un număr de medicamente cu indicaţii speciale în astmul bronşic, urticarie, migrenă etc., expuse de noi la capitolul respectiv; şi aici vor fi sintetizate, probabil, noi preparate care, chiar dacă au numai acţiune simptomatică sau patogenică, sînt utile în tratamentul acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Nu ne-am referit în acest capitol, de punere la punct a metodelor de tratament în alergie, la bolile prin autoimunitate (incluzînd aici şi grefele) şi nici la trecerea unor sindroame alergice spre „bolile de sistem"; credem că există unele asemănări importante patogenice între cele trei grupe mai sus amintite, dar şi unele deosebiri care ne obligă la „aşteptarea" unor clasificări ulterioare. Chiar dacă tratamentul acestora este relativ asemănător, noi considerăm că încadrarea lor exactă (şi deci şi terapeutică) aparţine viitorului. Deocamdată, este mai prudent să vorbim despre mecanisme patogenice imune în „bolile de sistem" şi cele prin autoimunitate, legate poate de un „teren" special, moştenit sau cîştigat.

BIBLIOGRAFIE

1. Aldrich R. A., Steinberg A. G., Campbell D. C. — *Pediatrics*, 1954, nr. 19, p. 133.
2. Austen F. K., Humphrey H. J., — Mechanism of cell and tissue damage, Ed. Benno Schwabe & Co, Basel-Stuttgart, 1962.
3. Baughman D. R., Jillson F. D. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 5, p. 248.
4. Bloom S., Markow H. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 10, p. 601.
5. Brown A. E. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 6, p. 315.
6. Cormin F. E., Dougherty J. W. — *Arch. Dermat.*, 1959, vol. 79, p. 172.
7. Dougherty F. Th. — The Lymphocyte and Lymphocytic Tissue, Ed. J. N. Rebuck, — P. B. Hoeber, New York, 1960, p. 112.
8. Eisenberg C. B. — *Ann. Allergy*, 1962, vol. 20, nr. 8, p. 529.
9. Eisenberg B. — *Klin. Med.* (Wien), 1960, vol. 225, nr. 7, p. 1 705.
10. Franklin E. C., Kunkel H. G. — *J. Lab. clin. med.*, 1958, vol. 52, p. 724.
11. Friedman T. H. — *Ann. Allergy.*, 1963, vol. 21, nr. 3, p. 163.
12. Friedman P. A. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1964, vol. 48, nr. 2, p. 445.
13. Frankland W. A. — *Practitioner*, 1963, vol. 191, nr. 1 144, p. 482.
14. Gaillard Ev. G., Mayers A. R., Schellin R. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 4, p. 210.
15. Gelfand H. H., Linder C. J., Grant F. S., Soiffer M. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 3, p. 150.
16. Gell P. G. H., Coombs R. R. A. — Clinical aspects of immunology, Oxford, 1963.
17. Gould H. A., Neary R. E. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1964, vol. 48, nr. 2, p. 411.
18. Green D. M. — *Brit. J. exp. Path.*, 1958, vol. 39, p. 192.
19. Hare J. P. — *Practitioner*, 1963, vol. 191, nr. 1 144, p. 426.
20. Kanof B. N. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1959, vol. 43, nr. 3, p. 779.
21. Kaplan H., Sherwood H., Epstein I. J. — *Ann. Allergy*, 1963, vol. 21, nr. 1, p. 41.
22. Levin J. S., Scherer A. R. — *Ann. Allergy*, 1964, vol. 22, nr. 1, p. 26.
23. Lupu Gh. N., Păun R., Molner C., Ursea N., Popescu Gr. Ion — *Stud. Cercet. Med. internă*, 1964, nr. 2 (sub tipar).
24. Moch Jr. C. D. — *J. Allergy*, 1963, vol. 35, nr. 5, p. 432.
25. Melby C. J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, vol. 45, nr. 5, p. 875.
26. Păunescu-Podeanu A. — Elemente de alergie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.

Scanned with OKEN Scanner

27. Pinky L. — *Amer. J. med. Sci.*, 1963, vol. 245, nr. 6, p. 726.
28. Philips F. S., Hopkins F. A., Treeman M.L.A. — *J. Immunol.*, 1947, vol. 55, p. 289.
29. Popescu Gr. Ion, Păun R., Molner C., Olaru C., Iota Gh. C., Ursea N. — *Stud. Cercet. Med. intern.*, 1963, nr. 4, p. 539.
30. Popescu Gr. Ion, Molner C., Dumitrescu C. — Sec. Com. Secţia Alergie, martie, 1964.
31. Rinkel J. A., Randolph G. T., Zeller M. — Food allergy, Ch. C. Thomas Publisher Springfield-Illinois, 1955.
32. Roberts C. J. Jr. — The Lymphocyte and Lymphocytic tissue, Ed. J. W. Rebuck, P. B. Hoeber, New York, 1960, p. 82.
33. Seropian A., Gavrilescu H. — Sec. com. Secţ. Alergie, martie, 1964.
34. Siegler E. P., Bodi T., Gerhenfeld A. M., Brown R. E., Ducanes D. A., Nodine H. J. — *Ann. Allergy*, 1962, vol. 20, nr. 1, p. 37.
35. Schwartz R., André J. — Mechanism of cell and tissue damage (II-nd Int. Symp.), Benno Schwabe & Co., Publishers, Basel-Stuttgart, 1962.
36. Sterzl J. — *Folia microbiol. (Praha)*, 1960, nr. 5, p. 364.
37. Thomas J. N. — *Ann. Allergy*, 1962, vol. 20, p. 789.
38. West C. D., Hong R., Holland N. H. — *J. clin. Invest.*, 1963, nr. 41, p. 2 054.
39. Witter V. H., Sulzberger M. D. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, nr. 45, p. 857.
40. Whitty M. W. C. — *Practitioner*, 1964, vol. 192, nr. 1 147, p. 82.
41. Wilhelm E. R. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, vol. 45, nr. 4, p. 887.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor responsabil : dr. Virginia Frățilă și dr Oprian Ovidiu

Tehnoredactor : Marilena Nisirius

Dat la cules : 20.11.1964. Bun de tipar : 13.04.1965. Apărut : 1965. Tiraj : 6000 + 170 ex. broșate. Hîrtie : semivelină de 80 g/m², 610×860/16 Coli editoriale : 26,08. Coli de tipar : 24,5. Planșe tipar tipo 1.A.: 17456/1964. C.Z. pentru bibliotecile mari : 615. C.Z. pentru bibliotecile mici : 615.

Întreprinderea poligrafică „Informația" str. Brezoianu 23—25 București R.P.R., comanda 4797.

Scanned with OKEN Scanner